АКАДЕМИЯ НАУК
УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ОНКОЛОГИИ
им. Р. Е. КАВЕЦКОГО

З. П. Булкина

Противо-опухолевые препараты

справочник

2-е издание, переработанное
и дополненное

КИЕВ НАУКОВА ДУМКА 1991

УДК 616—006—085 615.277.31 (031)

Противоопухолевые препараты: Справочник / Булкина З. П.; Отв. ред. Пинчук В. Г. АН УССР. Ин-т проблем онкологии им. Р. Е. Кавецкого.— Киев: Наук. думка, 1991.— 304 с.— ISBN 5-12-001887-4.

В справочнике обобщены и систематизированы сведения из отечественной и зарубежной литературы, а также собственные данные о биологических и фармакологических свойствах и противоопухолевом действии 58 антибластических веществ, разрешенных к широкому медицинскому применению. Приведены химические формулы препаратов, материалы о фармакодинамике и механизме действия, показания и противопоказания к применению в клинике, возможные побочные реакции у больных, а также формы их выпуска и условия хранения. Представлены перечень онкологических заболеваний, при которых используется лекарственная терапия, а также указатели русских и латинских названий противоопухолевых соединений и их синонимов.

Для широкого круга медицинских работников, особенно онкологов и гематологов, а также химиков, биологов, преподавателей и студентов медицинских институтов.

Библиогр.: с. 289—295 (141 назв.).

Ответственный редактор
член-корреспондент АН УССР *В. Г. Пинчук*

Печатается по постановлению ученого совета
Института проблем онкологии им. Р. Е. Кавецкого АН УССР
и решению редакционной коллегии справочной литературы АН УССР

Редакция справочной литературы

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

Редактор *Н. М. Дюканова*

Б $\frac{4108080000\text{-}087}{М221(04)\text{-}91}$ 560-91

ISBN 5-12-001887-4

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время при лечении онкологических больных наряду с лучевой терапией и хирургическим вмешательством непременно используются возможности лекарственных методов или химиотерапии. А в случаях системных злокачественно протекающих заболеваний или распространенности опухолевого процесса противоопухолевые препараты применяются как самостоятельный вид терапии.

В арсенале антибластических средств насчитывается уже около 70 различных по природе, химическому строению, механизму действия, фармакологическим и фармакокинетическим характеристикам препаратов.

Предлагаемый читателям справочник профессора З. П. Булкиной является значительно переработанным и дополненным изданием, в которое включены сведения о фармакологических и биологических характеристиках антибластических веществ, их фармакокинетике и метаболизме в организме, представлены современные взгляды на механизм их действия.

Первое издание справочника, опубликованное в 1978 г., включало описание 52 противоопухолевых препаратов. За 10 лет некоторые из них были сняты с производства либо в связи с высокой токсичностью, либо по причине низкой противоопухолевой активности. В то же время спектр цитостатических соединений заметно пополнился рядом высокоэффективных отечественных и зарубежных препаратов, успешно прошедших клиническую апробацию у больных со злокачественными опухолями и разрешенных Министерством здравоохранения СССР к широкому применению.

Сведения о препаратах чаще всего разрознены, представлены в отдельных небольших статьях, сборниках, отчетах и тезисах, что не дает возможности онкологу-исследователю и особенно врачам общей лечебной сети, где нередко лечатся онкологические больные, составить полное представление о применяемом лекарственном препарате, возможности его сочетания с другими цитостатиками или лучевой терапией.

Успехи, достигнутые в последние годы в химиотерапии ряда злокачественных опухолей (появление новых активных препаратов,

совершенствование методов лечения и применение новых эффективных схем полихимиотерапии), обусловили необходимость издания переработанного и дополненного справочника.

В книге дано описание 58 противоопухолевых веществ, среди которых 15 новых, оригинальных отечественных и зарубежных, а также воспроизведенных в нашей стране по новой технологии, противоопухолевых препаратов.

В данном издании систематизированы многочисленные разрозненные данные отечественных и зарубежных ученых, а также результаты многолетних собственных исследований автора фармакотоксикологических и биологических характеристик антибластических веществ, фармакокинетики, метаболизма и механизма их действия.

В краткой форме изложены сведения о показаниях, способах применения лекарственных средств и возможных побочных явлениях, возникающих у больных. Приведены формы выпуска препаратов и условия их хранения, перечень синонимов.

Член-корреспондент АН УССР В. Г. ПИНЧУК

ВВЕДЕНИЕ

Еще не так давно скальпель хирурга и лучевая терапия были единственными методами лечения онкологических заболеваний. Создание и внедрение в лечебную практику эффективных лекарственных средств значительно расширило возможности воздействия на злокачественные опухоли. В настоящее время химиотерапия является одним из основных методов лечения онкологических больных, не только дополняющим традиционные хирургические и лучевые методы, но и приобретающим важное самостоятельное значение.

Создание ряда новых эффективных противоопухолевых и противолейкозных препаратов, разработка схем и методов их оптимального применения позволяют во многих случаях существенно увеличить процент успешного лечения больных со злокачественными опухолями и лейкозами, добиться объективного улучшения и даже выздоровления в ситуациях, ранее считавшихся безнадежными.

За последние годы с помощью одной только химиотерапии доказана возможность излечения некоторых онкологических заболеваний у больных, не так давно признаваемых обреченными,— это острый лимфобластный лейкоз и опухоли Вильмса у детей, хорионэпителиома матки, злокачественные опухоли яичка, лимфогранулематоз, лимфома Беркитта. Значительно улучшены результаты лечения больных лимфогранулематозом, неходжкинскими лимфомами. Однако при лечении большинства форм солидных опухолей химиотерапия остается все же одним из компонентов комплексного лечения больных либо используется на определенном этапе терапии. Несмотря на ограниченность возможностей лекарственного метода, применение антибластических препаратов, как правило, включается в общий план лечения.

Интерес к химиотерапии опухолей вызван не только в связи с довольно ощутимыми успехами, достигнутыми в онкологической практике, но и с надеждами, возлагаемыми на нее как на перспективный метод общего наиболее физиологичного воздействия.

Во многих лабораториях мира проводится большая работа по изысканию новых высокоактивных и малотоксичных противоопухолевых препаратов, арсенал которых с каждым годом расширяется. Сейчас уже насчитывается около 70 антибластических веществ различной природы. Лишь за последние годы список противоопухолевых препаратов пополнился активными антибиотиками — адриамицином, блеомицином, блеомицетином, доксорубицином гидрохлорида, карминомицином и др. В лечебную практику внедрены такие оригинальные препараты, как фторафур, нитрозометилмочевина, проспидин, спиробромин, дибунол, лофенал, пафенцил, фентирин, фотрин, хлодитан, цитембена, митолактол, цитарабин, гексафосфамид, а также платин-

содержащие соединения — цисплатина, платидиам, платин и гормональные препараты — зитазониум (тамоксифен) и пролотестон. Это позволило расширить возможности лечения многих форм солидных опухолей и гемобластозов, не так давно считавшихся неизлечимыми.

Однако большинство применяемых в области онкологии противоопухолевых препаратов обладают рядом существенных недостатков: низкой избирательностью действия, небольшой терапевтической широтой, токсическим действием на различные органы и системы организма, возможностью возникновения лекарственной устойчивости (природной или приобретенной).

Трудности и несовершенство метода химиотерапии диктуют необходимость изыскания не только оригинальных препаратов, но и разработки оптимальных методик, включающих в себя режим их введения в организм. Особое внимание уделяется созданию новых и совершенствованию старых схем полихимиотерапии.

Основная направленность изысканий в этой области базируется на фундаментальных исследованиях Р. Е. Кавецкого и его школы о роли тех взаимоотношений, которые складываются между организмом больного человека и растущей опухолью, с одной стороны, и тех взаимосвязей и взаимозависимостей, которые возникают в организме при лекарственном лечении опухолевой болезни,— с другой.

В этом плане первостепенное значение приобретает знание фармакологических характеристик каждого препарата, особенностей его фармакокинетики — освобождения, абсорбции тканями, распределения в органах, метаболических превращений и путей выведения из организма.

Известно, что противоопухолевые препараты в зависимости от природы, химического строения и механизма действия, а также соединения, относящиеся к аналогичной группе веществ, значительно отличаются по биологическим эффектам, параметрам токсичности, фармакодинамики и органотропности, степени изменений, возникающих в различных органах и системах организма. Характер и время проявления побочных реакций, а также скорость их устранения под действием различных антибластических веществ зависят не только от дозы введенного препарата, его концентрации и длительности нахождения в опухолевой ткани, но и от состояния биохимических и ферментных систем организма, механизмов дезинтоксикации, функциональной полноценности выделительных органов.

На избирательность действия антибластических веществ и их противоопухолевую активность влияют также эндокринная, иммунная, нервная системы, система соединительной ткани и др.

Знание особенностей действия каждого препарата, его фармакотоксикологических характеристик, путей и скорости биотрансформации, фармакокинетики и механизма действия, несомненно, может помочь не только в установлении зависимости между химическим строением препарата и биологическим эффектом при разработке схем, режимов и способов введения противоопухолевых веществ больным, но также в изыскании новых путей синтеза малотоксичных и высокоэффективных веществ.

Большой клинический опыт лекарственной терапии злокачественных опухолей показал целесообразность ее применения на всех этапах лечения больного. Химиотерапия не может да и не должна конкурировать с уже испытанными и оправдавшими себя методами — хирургическим и лучевым — или заменять их. Напротив, все эти методы должны рационально и обоснованно дополнять друг друга, расширяя возможности каждого из них, и в конечном счете — улучшать результаты лечения больного.

Каждый противоопухолевый препарат обладает специфичностью по отношению к определенным видам опухолей, и назначение его при других новообразованиях может оказаться не только бесполезным, но и вредным для больного. Кроме того, неправильное назначение препарата может отвлечь от поисков более эффективного метода лечения.

В связи с широким использованием в последнее время в онкологии и лейкозологии метода полихимиотерапии особую важность имеет знание биологических особенностей опухолей, пусковых механизмов антибластической активности препаратов, их фазоспецифичности, кинетики роста опухолевой ткани и скорости репаративных процессов в опухоли и нормальных тканях. Все это служит основой для создания рациональных и обоснованных схем сочетанного применения в одном курсе препаратов различных природы, строения и механизма действия, а также разработки оптимальных режимов и методов их применения у больных.

Химиотерапия в настоящее время является неотъемлемым компонентом комплексного лечения злокачественных опухолей и имеет целью не только достижение клинической ремиссии, но и увеличение продолжительности жизни больных.

Ценность этого метода заключается также в том, что он может применяться на всех стадиях болезни — до оперативного удаления опухоли, во время операции и в послеоперационном периоде. Без особых трудностей для врача и больного можно проводить повторные курсы, меняя не только препараты, но и режимы их введения.

Необходимо учитывать, что противоопухолевые препараты обладают противовоспалительными свойствами, и опухолевая ткань после проведенного курса лекарственного лечения становится более чувствительной к последующей лучевой терапии.

Таким образом, развитие химиотерапии несомненно будет способствовать повышению эффективности лекарственного лечения онкологических больных и увеличению продолжительности их жизни.

Все добрые пожелания, советы и замечания по устранению недостатков будут приняты автором с благодарностью.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Производные хлорэтиламинов

Деграиол
Допаи
Лофенал
Новэмбихии
Пафенцил
Сарколизии
Фентирин
Хлорбутин
Циклофосфан
Эмбихин

Производные этилениминов

Бензотэф
Гексафосфамид
Дийодбензотэф
Дипин
Имифос
Тиодипин
Тиофосфамид
Фопурии
Фотрии
Фторбензотэф

Эфиры алкан и арен-сульфоновых кислот

Миелосан

Производные нитрозомочевины

Нитрозометилмочевина

Дигалогенпроизводные полиспиртов

Миелобромол
Митолактол

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Меркаптопурии
Метотрексат
Фторафур
Фторурацил
Цитарабии

АНТИБИОТИКИ

Адриамицин
Блеомицетин
Блеомицин
Брунеомицин
Дактиномицин
Доксорубициниа гидрохлорид
Кармииомицин
Митрамицин
Оливомицин
Рубомицина гидрохлорид
Фарморубицин

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Винбластин
Виикристии
Колхамии
Подофиллии
Розевии

ПРОИЗВОДНЫЕ ПЛАТИНЫ

Платидиам
Платии

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Депостат
Зитазониум
Пролотестои
Фосфэстрол
Хлодитаи

ФЕРМЕНТЫ

Аспарагиназа

РАЗЛИЧНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Гидроксимочевина
Дибунол
Натулаи
Проспидии
Спиробромин
Цитембеиа

ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТОВ

АДРИАМИЦИН — ADRIAMYCINUM

Синонимы: доксорубицин, АДМ, адриабластин, формибластин, Adriablastin, Adriablastina, Adriablastine, Adriacin, Adriamycin, Doxorubicin, Doxorubicinum, F. I. 106, Hydroxyldaunomycin, 14-Hydrooxydaunomycin, NSC-123127.

Адриамицин относится к группе антрациклиновых антибиотиков. Соединения этой группы содержат тетрагидротетраценхиновый хромофор, состоящий из алициклического кольца А и трех шестичленных копланарных ароматических колец. Хромофор связан с одним или несколькими остатками сахаров. Они отличаются друг от друга заместителями в хромофоре и содержанием сахарных остатков. Эту группу антибиотиков признают в настоящее время наиболее перспективной в онкологии.

Адриамицин

Адриамицин впервые был выделен в Италии из культуры мутантного штамма лучистого гриба Streptomyces peucetius subsp. caesius, которая является вариантом культуры Streptomyces peucetius, продуцирующей рубомицин.

По химической структуре адриамицин подобен рубомицину и представляет собой 14-гидроксирубомицин. Отличается от рубомицина тем, что у 14-углеродного атома последнего вместо атома водорода имеется гидроксильная группа. При слабом кислотном гидролизе адриамицин распадается на аминосахар и агликон. Этот антибиотик можно получить также из рубомицина химическим путем. В Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР разработан оригинальный более простой и экономичный способ получения доксорубицина (адриамицина) из рубомицина. После успешного завершения

клинических испытаний приказом Минздрава СССР № 314 от 21.04. 1988 г. доксорубицина гидрохлорид разрешен для медицинского применения.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Адриамицин относится к цитостатическим веществам и подобно другим цитостатикам обладает низкой избирательностью противоопухолевого действия, вызывая ряд нарушений со стороны нормальных органов и систем организма. На моделях опухолей и лейкозов животных он проявил высокую терапевтическую активность при довольно широком спектре противоопухолевого действия.

В эксперименте обнаружено, что токсичность адриамицина зависит в значительной мере от путей его введения в организм. При внутрибрюшинном введении, например, она выше, чем при внутривенном, подкожном, пероральном. Препарат обладает выраженными кумулятивными свойствами, которые особенно четко проявляются на этапе первых 5 инъекций.

Отличительной особенностью препарата является то, что кроме характерных для преобладающего большинства цитостатиков побочных явлений в организме он оказывает токсическое действие на сердце.

Деструктивные изменения миокарда животных обычно выявляются через 1—1,5 месяца после окончания курса химиотерапии. Введение антиоксидантов (токоферола, глутатиона, цистамина и цистеина) значительно снижает выраженность этих явлений. Механизм кардиотоксического действия адриамицина связывают с изменением внутриклеточной регуляции метаболизма миокардиоцитов, нарушением процессов энергообразования и энергообеспечения обменных процессов в сердечной мышце. На уровень артериального давления и дыхания существенного влияния препарат не оказывает. У собак он вызывает также гиперемию слизистой желудка, тонкого и толстого кишечника, очаговую деструкцию эпителия ворсинок и атрофию крипт тонкого кишечника. Выраженного гепато- и нефротоксического действия антибиотик не имеет. Лишь иногда у животных препарат в высоких дозах может вызывать несущественные и обратимые сдвиги в функции печени и почек.

Основная группа изменений под влиянием адриамицина определяется направленным повреждающим действием его на быстро обновляющиеся нормальные клеточные системы организма, к которым относятся костный мозг, лимфоидные органы, эпителий пищеварительного тракта, волосяные фолликулы и репродуктивные органы.

Одним из основных проявлений токсического действия адриамицина является угнетение гемопоэза. Применение антибиотика, как и многих других цитостатиков, приводит к гипоплазии костного мозга и подавлению функции всех ростков кроветворения. Это объясняется тем, что костный мозг — орган с высокой фракцией клеточного обновления, а препарат оказывает преимущественное повреждающее действие на активно пролиферирующие клетки.

Миелоингибирующий эффект адриамицина, введенного в полулетальной дозе, связан со снижением числа стволовых кроветворных клеток, угнетением пролиферации и торможением скорости дифференцировки кроветворных элементов костного мозга.

Весьма чувствительными к антибиотику оказались стволовые кроветворные клетки. Даже в терапевтических дозах под влиянием адриамицина у животных наблюдается отчетливое угнетение колониеобразующей активности. Такие же свойства проявляет комплекс антибиотика с ДНК. Степень депрессии и сроки восстановления функции костного мозга в значительной мере зависят от способа введения препарата. Показано, что в отношении гранулоцитарных клеток-пред-

шественников внутривенный способ введения препарата более токсичен.

Адриамицин активно действует как на выживаемость стволовых кроветворных клеток костного мозга, так и на жизнеспособность гранулоцитарио-макрофагальных клеток-предшественников на всех стадиях клеточного цикла. Его летальный эффект применительно к стволовым кроветворным клеткам связан с поражением преимущественно пролиферирующей их популяции. Восстановление состава этих клеток происходит довольно быстро. Эти нарушения находят четкое отражение со стороны клеточного состава как костного мозга, так и периферической крови. После однократного введения препарата в высокой дозе уже в первые сутки снижается общая клеточность и нарушается морфологический состав костного мозга. Подавление костномозгового кроветворения затрагивает все его ростки, но преимущественно угнетаются эритро- и лимфопоэз (у животных с лимфоидным профилем). В меньшей степени подавляется гранулоцито- и тромбоцитопоэз. При этом в костном мозге резко возрастает число клеток с нарушениями хромосомного аппарата. Наблюдаются значительное снижение общего числа лейкоцитов и ретикулоцитов периферической крови, выраженная лимфопения. И хотя первые признаки регенерации гемопоэза отмечаются уже через 3—5 сут, полное восстановление показателей кроветворения наступает через 3—4 недели.

Менее выраженная лейкопения и анемия периферической крови отмечаются при курсовом введении антибиотика в терапевтической дозе. Следует отметить, что у животных с опухолями лейкопенический эффект обычно возникает в более поздние сроки, причем концентрация препарата в лейкоцитах ниже, чем в эритроцитах и тромбоцитах.

Прогрессирующее уменьшение содержания миелокариоцитов обусловлено гибелью незрелых и зрелых элементов нейтрофильного ряда, а также эозинофильных, лимфоидных и главным образом эритроидных форм костного мозга. Депрессия костномозгового кроветворения связана с нарушением митотической активности клеток, резким снижением общего митотического индекса и митотических индексов клеточных элементов миелоидного и эритроидного ростков.

Адриамицин обладает слабыми иммунодепрессивными свойствами, несколько снижая продукцию гемагглютинирующих антител и антителообразующих клеток в эксперименте. В то же время он не оказывает угнетающего действия на трансплантационный иммунитет. Степень иммунодепрессии дозозависима и проявляется при введении антибиотика как до, так и после антигенной стимуляции. Это объясняют длительностью цитотоксического эффекта, который приводит к быстрой элиминации короткоживущих клеток селезенки, представленных в основном В-лимфоцитами. Лимфотропное действие адриамицина на ткань селезенки характеризуется быстрым и длительным поражением пролиферирующей популяции (до 3 недель) и замедлением репарационных процессов. При этом препарат быстро накапливается в селезенке и медленно из нее выводится. В таких случаях отмечается угнетение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов крови с преимущественным поражением завершающей фазы фагоцитоза.

Фармакокинетика и метаболизм. В проявлении биологических эффектов любого лекарственного вещества важное место принадлежит распределению его в организме. В условиях in vitro при добавлении адриамицина к сыворотке крови в концентрации от 20 до 100 мкг/мл с белками связывается лишь около 30 % препарата, а при смешивании его с гомогенатами органов (печень, почки, сердце, легкие, селезенка) связывается с белками почти весь введенный антибиотик — в среднем до 90 %. После внутривенного введения кроликам в дозе 9 мг/кг адриамицин циркулирует в крови очень короткое время — в сыворотке

он обнаруживается в течение всего 15 мин. С увеличением введенной дозы препарата до 15 мг/кг время нахождения его в крови увеличивается до 30 мин, а после дозы 20 мг/кг — до 1 ч. Однако концентрация в крови быстро снижается, и через 5 мин в сыворотке крови определяется менее половины препарата, а через час — 1,2 мкг/мл. Антибиотик активно проникает во внутренние органы и обнаруживается в них в течение длительного времени. Наибольшее содержание его выявляется в селезенке, печени, почках, меньшее — в легких, сердце, мозге и опухоли. В течение суток концентрация препарата в органах выше, чем в сыворотке крови. Выведение его из организма происходит преимущественно с калом и медленно (до 5 %) — с мочой.

После внутривенного введения препарат циркулирует в крови в довольно высокой концентрации, динамика которой носит двухфазный характер. С появлением метаболитов она быстро снижается. Период полураспада адриамицина и его метаболитов в плазме составляет 31,7 ч. При различных сопутствующих заболеваниях печени снижается и ее метаболическая активность, а период полураспада антибиотика и его метаболита адриамицинола значительно увеличивается, что приводит к длительному поддержанию в организме его высоких концентраций и сопровождается повышением токсичности препарата и уменьшением его терапевтического эффекта.

Биотрансформация адриамицина осуществляется главным образом микросомальными ферментами печени. При микросомальном окислении образуются высокореактивные метаболиты, которые ковалентно связываются с белками, что в свою очередь может приводить к нарушению многих ферментных процессов в клетке, делая ее более уязвимой к повреждающему действию антибиотика. Адриамицин не только оказывает ингибирующее действие на многие нуклеотидзависимые ферменты, но и образует неферментативные комплексы с биологически активными нуклеотидами, являющимися простетическими группами или кофакторами различных ферментов.

Основными продуктами метаболизма адриамицина, как и других антибиотиков антрациклиновой группы, являются их 13-дигидропроизводные. В процессе биотрансформации адриамицин превращается в 13-дигидроадриамицин (адриамицинол), наибольшее накопление которого происходит в сердце и легких. При этом адриамицинол сохраняет как противоопухолевую активность, так и токсические свойства. Этот процесс восстановления катализируется цитоплазматической альдокеторедуктазой, которая в качестве кофактора использует восстановленную форму никотинамидадениннуклеотидфосфата (НАДФ·Н). С помощью микросомальных гликозидаз печени происходит расщепление гликозидной связи в антибиотике.

Следует отметить, что при пероральном введении препарата значительно снижаются его токсичность и противоопухолевая активность, что связывают с инактивацией его в пищеварительном тракте в результате гидролитического расщепления гликозидной связи.

В метаболических превращениях препарата большое значение придается активному участию цитохрома Р-450, так как после индукции монооксигеназ печени или их ингибирования происходят изменения как противоопухолевых, так и токсических его свойств. В итоге под влиянием микросом клеток различных органов в присутствии НАДФ · Н адриамицин переходит в свободнорадикальное состояние семихинонного типа. Эти радикалы в свою очередь могут также обратимо связываться с молекулой ДНК, вызывая в ней одиночные или двойные разрывы нитей и образование сшивок ДНК-белок. Однако интеркаляция антибиотика в ДНК признается основным, хотя и, видимо, не единственным механизмом его цитотоксического действия.

Механизм действия. Биологическое, в том числе противоопухолевое, действие адриамицина, как и других антрациклиновых антибиотиков, связано прежде всего с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Что касается характера влияния на синтез микромолекул, то адриамицин не обладает строгой специфичностью. В различных биологических объектах он может подавлять преимущественно синтез либо ДНК, либо РНК, а то и в одинаковой степени ингибировать образование ДНК и РНК. Особенностью действия этого антибиотика является отсутствие подавления синтеза белка в опухолевых клетках, что может свидетельствовать о высокой избирательности.

Предполагается, что подавление синтеза нуклеиновых кислот обусловлено нарушением матричной активности ДНК в процессах репликации и транскрипции в результате образования стабильных комплексов и сопровождается почти полным тушением характерной флуоресценции, что связывают с интеркаляцией плоских хромофоров антибиотика между парами оснований ДНК. Под влиянием адриамицина отмечается увеличение вязкости растворов ДНК и уменьшение коэффициента седиментации. Эти изменения гидродинамических свойств ДНК характерны для интеркаляции. Наблюдается также значительное повышение температуры плавления ДНК.

Образование комплекса антибиотика с ДНК приводит к ингибированию ДНК- и РНК-полимеразных реакций, которые по существующим представлениям ответственны за копирование онкогенной информации. Имеются сведения, что адриамицин может вызывать одно- и двунитевые разрывы ДНК. Возникновение повреждений ДНК обусловлено в первую очередь свободнорадикальными реакциями и влиянием препарата на цитоплазматическую мембрану. При активации этого антрациклина микросомами печени в присутствии НАДФ·Н он переходит в свободнорадикальное состояние семихинонного типа и обратимо связывается с молекулой ДНК, вызывая разрывы ее нитей и приводя к образованию сшивок ДНК — белок. В то же время свободные радикалы быстро реагируют с молекулярным кислородом, образуя супероксидные и гидроксидные радикалы. Накопившиеся в клетках продукты перекисного окисления в итоге могут приводить к нарушению структуры и функциональной организации клеточных систем, в частности дезинтеграции эндоплазматического ретикулума и мембран митохондрий, а также ингибированию синтеза жизненно важных ферментов. Генерацию свободных радикалов вблизи ДНК рассматривают как своеобразную форму активации препарата.

Немаловажным в механизме действия адриамицина представляется также тот факт, что этот антибиотик способен подавлять процессы репарации (преимущественно ДНК) после вызванного им повреждения.

Предположение о важной роли клеточных мембран в механизме биологического действия адриамицина обусловлено тем, что препарат может оказывать цитотоксическое действие, не проникая внутрь клетки. Четких данных о нуклеотидной специфичности связывания антибиотика нет. Однако имеются сведения, что он специфически взаимодействует с гуанином ДНК и для связывания необходимо наличие пар ГЦ. Хотя адриамицин обладает определенной нуклеотидной специфичностью, однако он не может избирательно связываться только с соответствующими последовательностями и действует как универсальный ингибитор, вызывая гибель клеток любых типов.

Антибиотик проявляет выраженное мутагенное действие, обладает высокой антимитотической активностью, вызывает изменения в ядрышках клеток и появление хромосомных аберраций. Он поступает в клетку путем как пассивной диффузии, так и активного транспорта. При наличии чувствительности опухолевой ткани в клетках обна-

руживаются высокие концентрации адриамицина. Эта способность к материальной кумуляции, с одной стороны, позволяет при многих формах опухолей и лейкозов получить хороший лечебный эффект, а с другой — выявить ряд нежелательных побочных явлений.

При действии адриамицина гибель опухолевых клеток носит отчетливый дозозависимый характер и зависит от фазы митотического цикла. Хотя этот антибиотик может блокировать движение клеток опухоли во всех стадиях митотического цикла, преимущественное поражение их происходит в S и G_2-фазах.

Показания к применению. Адриамицин обладает очень широким спектром противоопухолевой активности в клинике. Он проявил лечебное действие при большинстве форм солидных злокачественных опухолей. Выраженный эффект был получен при раке молочной железы, раке мочевого пузыря, саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме, саркоме Юинга, раке яичников, раке легкого, неходжкинских лимфомах, лимфогранулематозе.

Терапевтическое действие адриамицина проявляется также в ряде случаев при раке щитовидной железы, нефробластоме, нейробластоме, острых лейкозах, опухолях яичка, первичном раке печени, раке предстательной железы, плоскоклеточном раке головы и шеи, саркоме матки и некоторых других опухолях.

При этом результаты лечения лучше у больных, ранее не получавших противоопухолевые препараты. У больных раком молочной железы, первично подвергавшихся химиотерапии адриамицином, объективный эффект наблюдается в 70 %, а у лиц, ранее леченных цитостатиками, — лишь в 35—40 % случаев.

Показана возможность эффективного лечения злокачественных опухолей женских половых органов: саркомы матки и яичников, тератобластомы яичников, рака шейки матки, плоскоклеточного рака влагалища.

Адриамицин открыл новые возможности лечения больных с саркомами мягких тканей различного гистологического строения и остеогенными саркомами. Наибольший успех наблюдается у больных с синовиальными саркомами. Антибиотик может быть весьма перспективным средством профилактики метастазов после операции по поводу остеогенной саркомы или саркомы Юинга. При лечении острых лейкозов эффективность адриамицина ниже чем рубомицина.

Важно, что к этому антибиотику проявили чувствительность опухоли, ранее считавшиеся резистентными к химиотерапии (рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак щитовидной железы, мезотелиома).

Широкий спектр противоопухолевой активности препарата позволил включить его в большое количество (более 30) схем полихимиотерапии злокачественных опухолей. Ценным свойством антибиотика является отсутствие перекрестной резистентности с другими цитостатиками.

Способ применения и дозы. Вводят препарат больным главным образом внутривенно. Возможно также внутриартериальное и внутриполостное (внутрипузырное) введение.

Адриамицин может применяться в различных режимах. При коротком цикловом режиме лечения препарат применяется ежедневно в дозе 20—25 мг/м^2 два-три дня подряд с перерывом между курсами 3—4 недели либо в высокой дозе по 60—75 мг/м^2 один раз в 3 недели с повторением курсов не менее 3—4 раз.

При дробно-протяженном режиме препарат вводят в дозе 18 мг/м^2 (30 мг) внутривенно два раза в неделю в течение 3 недель. Такие курсы повторяют 3—4 раза с интервалом в месяц между циклами. Этот

режим может быть рекомендован больным с ослабленными резервами кроветворения н при наличии у них сопутствующих заболеваний печени и сердца. Общая суммарная доза адриамицина при повторных курсах не должна превышать 550 мг/м².

Побочное действие. В невысоких терапевтических дозах адриамицин не вызывает серьезных функциональных нарушений. Возникающие побочные явления обратимы. Наиболее характерные побочные реакции для адриамицина: диспептический синдром, кардиотоксичность, миелодепрессия и алопеция. В период применения антибиотика возникают как непосредственные, так и отсроченные побочные реакции в виде тошноты и рвоты, стоматита, диареи, анорексии, алопеции, угнетения гемопоэза, появления болей в области сердца, ухудшения электрокардиограммы, возникновения флебитов, дерматитов, аллергических реакций.

Наиболее серьезным и опаскым осложнением является кумулятивная кардиотоксичность. В случае попадания адриамицина под кожу появляется воспаление, некроз ткани с последующим фиброзом.

Угнетение кроветворения проявляется в форме лейкопении, тромбоцитопении и анемии, которые более выражены и чаще возникают у больных, раиее получавших лучевую или химиотерапию, а также в случаях проведення коротких режимов лечения.

Противопоказания. Адриамицин не рекомендуется назначать больным с тяжелыми заболеваниями сердца н печени и значительным угнетением гемопоэза.

Форма выпуска и хранение. Адриамицин выпускают в виде порошка по 0,01 г (10 мг) в стерильных флаконах. Хранить его следует в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Adriamycini 0, 01
D.t.d. N 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

АСПАРАГИНАЗА — ASPARAGINASUM

Синонимы: краснитии, лейназа, Asparaginase, Colaspase, Crasnitine, Elspar, Krasnitin, Krasnitinum, Kridolase, *L*-Asparaginase, Leucasa, Leunasa, Lyovan, NSC-109229.

Аспарагиназа является первым и пока еще единственным препаратом ферментного происхождения, применяющимся при лечении острых лейкозов.

История обнаружения антнлейкозной активности фермента берет иачало от установления в эксперименте того факта, что сыворотка морской свинки с высоким уровнем *L*-аспарагиназы ингибирует развитие лимфосаркомы Гарднера. В дальнейшем были развернуты исследования по изысканию источников получения и изучению биологических, биохимических, фармакологических и других свойств этого фермеита.

L-аспарагиназа является широко распространенным в природе ферментом и встречается у грибков, дрожжей, растений, бактерий и некоторых животных. Подробно изучены два источника получения фермента для медицинских целей — сыворотка морской свинки и бактерии. Использование сыворотки морских свинок для получения *L*-аспарагииазы оказалось проблематичным ввиду неэкономичности, громоздкости и трудоемкости метода. На курс одного лейкозного больиого необходимо около одного миллиона единиц фермента, что равноценно использоваиию 30 000 морских свинок. Фермент, выделеиный из дрожжей, оказался неэффектнвным при лейкозе. Некоторые штаммы Pseudomonas довольно богаты *L*-аспарагииазой, однако воз-

можности использования фермента с лечебной целью сомнительны. Из многочисленных микроорганизмов наиболее доступным и активным продуцентом оказалась кишечная палочка — E. coli. Полученный из различных штаммов этих бактерий препарат хорошо изучен и оказался активным в противоопухолевом отношении.

Благодаря использованию современных эффективных технологических методов удалось получить высокоочищенные препараты, которые с успехом используются у больных. Относительная устойчивость аспарагиназы из E. coli к термической денатурации позволяет очистить фермент от большого количества примесного белка нагреванием. Фермент высокой степени очистки обычно получают путем использования нескольких методов,— таких, как фракционирование неорганическими солями и органическими растворителями, избирательная адсорбция, хроматографии и гель-фильтрация, электрофорез и др.

Во многих странах мира аспарагиназу в промышленном масштабе производят из различных источников и продуцентов. Клиническое значение приобрела только аспарагиназа, полученная из E. coli. В СССР также разработана технологическая схема выделения и очистки фермента из E. coli, а кроме того, получен высокоочищенный препарат *L*-глютаминаза-аспарагиназа 2 из Pseudomonas aurantiaca. Коммерческие препараты аспарагиназы, выделенные из различных штаммов E. coli, выпускаются фирмой «Bayer» (ФРГ) под названием «краснитин», фирмой «Kyoma» (Япония) под названием «лейназа» и в Советском Союзе — «аспарагиназа».

Отечественная аспарагиназа представляет собой *L*-аспарагинаминогидролазу, полученную в кристаллическом виде из E. coli *ATCC*—9637. Оптимум pH активности фермента 6,5—7,5. При изменении pH в кислую или щелочную сторону ее снижение носит пологий характер. Соотношение активностей фермента при pH 5,0 и 7,2 составляет примерно 0,87. Лечебный препарат в очищенном виде представляет собой аморфную пористую массу белого цвета, хорошо растворимую в воде и практически нерастворимую в спирте, эфире и хлороформе. В растворенном виде препарат сохраняет активность в течение 24—48 ч при 4 °С.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Отечественная аспарагиназа, а также краснитин и лейназа отличаются низкой острой токсичностью. Полулетальная доза (LD_{50}) аспарагиназы для мышей и крыс при однократном внутривенном введении составляет примерно 200 000 МЕ/кг. Более чувствительны к препарату кошки и собаки, LD_{50} (доза, вызывающая гибель 50 % животных) для них значительно ниже и находится в пределах 50 000 МЕ/кг. Отмечены видовые и половые различия в чувствительности к препарату. В дозе 2000 МЕ/кг при введении один раз в неделю фермент замедляет прирост массы растущих крыс-самцов, не влияя на этот показатель у самок.

По параметрам токсичности и антилейкозному действию отечественная аспарагиназа подобна краснитину. После введения фермента в токсических дозах интоксикация проявляется в нарушении координации движений, урежении дыхания, потере веса, снижении двигательной активности и мышечного тонуса, анорексии, саливации, появлении тремора и судорог. Животные сидят неподвижно. Гибель чаще наступает в первые 3 ч после введения препарата, реже — через сутки и позднее. Выжившие животные через 2—3 сут постепенно прибавляют в весе.

Хроническая токсичность при многократном и длительном введении аспарагиназы выявляется лишь при применении высоких доз. При этом несколько замедляется прирост массы самцов. Показатели

крови (число эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина), как и весовые коэффициенты органов, при этом не изменяются, что может свидетельствовать о низкой кумулятивной токсичности препарата.

В эксперименте аспарагиназа проявляет антибластическую активность, приводя к торможению развития перевивных лейкоза и лимфосаркомы и значительному увеличению продолжительности жизни животных.

Наибольшую чувствительность к ферменту проявили лимфосаркома Гарднера 6C3HED и лимфаденоз L-5178 (Фишера) у мышей, в особенности подштамм L-5178*y*, отличающийся по цитогенетическим характеристикам. Процесс полной регрессии лимфомы Гарднера под влиянием аспарагиназы приводит к возникновению иммунитета к последующим перевивкам этой опухоли. Эффект у животных с асцитной формой лимфомы L-5178*y* достигается уже при введении очень малых (25 МЕ/кг) доз фермента. В более высоких дозах (от 50 до 1000 МЕ/кг) аспарагиназа вызывает увеличение продолжительности жизни в среднем на 92—182 % у животных с L-5178*y*, тогда как у мышей с L-5178 — лишь на 28—60 %. Применение оптимальной дозы препарата (500 МЕ/кг) приводит к полному излечению 60—70 % животных с этой лимфомой. Выраженный лечебный эффект достигается как при курсовом введении фермента, так и при разовом его применении в высокой дозе. Полной регрессии можно достичь у животных с лимфомой EARAD-1. Даже у собак с лимфосаркомой аспарагиназа приводит к полному исчезновению опухоли и ее клинических признаков в течение двух месяцев. При этом на протяжении длительного времени рецидива опухоли не наблюдается. Увеличение продолжительности жизни в 1,5—2 раза отмечается в результате значительной регрессии опухоли штамма P-1798 и лимфосаркоме крыс Murphy Sturm.

Введение фермента одновременно с имплантацией опухолевых клеток штамма ДВА/2j предотвращает развитие опухолей у животных.

Существенное значение имеют сроки введения препарата. При инъекции фермента мышам сразу после инокуляции лейкозных клеток эффекта не наблюдается. Применение же фермента через 7 сут после перевивки лейкоза вызывает полное излечение животных.

Результаты лечения аспарагиназой отдельных экспериментальных опухолей поразительны по скорости проявления и степени эффективности — большие по размеру чувствительные опухоли исчезают за 2—3 сут. В регрессирующей лимфоме Гарднера уже через 48 ч после введения фермента содержится более 90 % некротических клеток, а через 72 ч обнаруживаются лишь единичные жизнеспособные клетки.

Клетки саркомы Йенсена в культуре способны возобновлять рост при пересеве лишь после 24—48 -часового выдерживания их в среде с ферментом, при более длительной экспозиции культуры погибают.

Аспарагиназу выгодно отличают высокая специфичность и строго избирательное каталитическое действие на лимфоидные опухоли. Значительно увеличивается продолжительность жизни мышей с лейкемией ВАРАД-1 и др. По данным зарубежной литературы, фермент проявлял антибластическое действие при 32 видах различных лимфом. Чувствительными к аспарагиназе оказались и такие солидные опухоли крыс, как карциносаркома Уокера, саркома Йенсена и фибросаркома крыс. Отчетливое, но нестойкое снижение лейкоцитов крови при введении препарата отмечается у животных с лейкозами Раушера и Френда, а также с гемоцитобластозом La. Не получено эффекта при лимфоме ЛИО-1 и лимфоидной лейкемии мышей L-1210, с асцитной опухолью Эрлиха и лимфомой B-5147. Фермент проявил цитотоксическое действие и на различных лейкозных и опухолевых клетках в культуре ткани.

Аспарагиназа тормозит включение меченого ^3H-тимидина в ДНК клеток лимфомы Беркитта на 96,3—98,4 %. Такой же эффект обнаружен на клеточных культурах лимфомы ЛТЛ и лимфоаденоза L-5178 Фишера. Инкубация клеток лимфолейкоза человека с аспарагиназой приводит к гибели 77 % клеточных элементов. Несколько ме́ньшую цитотоксичность проявляет фермент на клетках лимфомы ЛТЛ и рака яичника человека CaOv. Культуры клеток лимфомы ЛИО-1 и лейкоза L-1210 также оказались к нему резистентными. Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования выявили уникальное высоко избирательное противолейкозное свойство аспарагиназы — ее высокий химиотерапевтический индекс.

Аспарагиназа — препарат белковой природы и подобно многим другим белкам в организме проявляет антигенные свойства, вызывающие у животных анафилактические реакции, характер и выраженность которых сходны с действием альбумина. Иммунодепрессивное действие на 90 % проявляется лишь в высоких дозах, находящихся на уровне LD_{10} и выше. Препараты аспарагиназы угнетают продукцию гемагглютининов против эритроцитов барана, если их вводить до инъекции антигена. При введении ферментов после антигена иммунодепрессивный эффект отсутствует. Существенно подавляют они продукцию гемолизинов независимо от срока введения антигена. Все аспарагиназы, полученные из E. coli, обладают перекрестной антигенностью, тогда как фермент, выделенный из других бактерий, не имеет общих антигенов с препаратами из E. coli. При взаимодействии аспарагиназ с соответствующими антителами их ферментативная активность снижается почти вдвое. Установлена корреляция между титром антител и скоростью очистки крови от препарата. Так, у иммунных мышей очистка плазмы происходит в течение 30 мин после внутривенного введения L-аспарагиназы, при этом содержание препарата, циркулирующего в крови, быстро возвращается к норме. У неиммунизированных животных фермент определяется в кровеносном русле в течение 48 ч после инъекции, а *L*-аспарагин в крови отсутствует. Это свидетельствует о том, что образование в крови иммунных антител может свести к нулю противолейкозную активность аспарагиназы.

Подтверждением этому служат данные о неэффективности лечения препаратом животных с перевивной лимфомой, предварительно проиммунизированных этим ферментом, так как в крови их накапливаются антитела к аспарагиназе. Антисыворотки с ферментами обладают перекрестной активностью. Для преодоления иммунологической несовместимости препарата предлагается использовать вместо нативных так называемые иммобилизованные в виде микрокапсул ферменты, которые пребывают в организме более длительное время, а их полураспад увеличивается с 2 до 60—72 ч.

Широта терапевтического действия аспарагиназы мала. Она не проявляет перекрестной резистентности с другими цитостатическими препаратами и с успехом может применяться при опухолях, устойчивых к химиотерапии.

Для нормальных тканей аспарагиназа малотоксична. Введение фермента здоровым мышам в терапевтических дозах не приводит к потере массы тела и другим проявлениям токсичности, хотя в процессе лечения лейкозных мышей масса их снижается. Каких-либо существенных морфологических изменений в мозгу, легких, сердце, печени и селезенке, поджелудочной железе, толстом и тонком кишечнике, в мышцах мелких животных и даже обезьян не обнаруживается. Клетки селезенки также устойчивы к действию фермента, менее резистентны клетки тимуса.

Даже в высоких дозах, достигающих или превышающих МПД,

аспарагиназа, в отличие от большинства алкилирующих веществ, не вызывает выраженной миелодепрессии, однако диапазон ее возможных побочных токсических эффектов на другие органы, включая печень, поджелудочную железу, почки и мозг, расширяется. Препарат проявляет пирогенность и эмбриотоксичность.

Фермент может вызывать временную лимфопению, но практически не затрагивает другие ростки кроветворения. В связи с тем что аспарагиназа отщепляет аммиак от аспарагина и глутамина, длительное применение ее в высоких дозах может привести к развитию аммониемии.

Фармакокинетика и метаболизм. Время циркуляции аспарагиназы в крови и сроки выделения ее из организма различны у разных видов животных. Скорость выведения фермента из плазмы крови крыс значительно выше, чем таковая у кроликов и мышей. Уровень ферментативной активности препарата в крови зависит также от способа его введения. Наиболее высокие показатели аспарагиназы в крови наблюдаются при внутривенном введении, а при внутрибрюшинном и особенно при внутримышечном уровень ее примерно в 3—4 раза ниже. Максимум содержания фермента в циркулирующей крови после его однократного внутривенного применения регистрируется уже в первые минуты, тогда как при других способах введения — лишь через 2 ч. Препарат циркулирует в крови животных на протяжении 8—10 ч и через 12 ч почти полностью исчезает из плазмы и не определяется.

Динамика содержания фермента в крови кроликов при многократном введении отличается от таковой других препаратов. По мере увеличения числа инъекций аспарагиназы и удлинения сроков после первого ее введения скорость выведения фермента из крови возрастает. Через 25—30 сут (6—7 инъекций) она вдвое превышает скорость очищения крови после первой инъекции.

У человека период полураспада фермента после внутривенного введения колеблется в пределах 8—30 ч. При ежедневном применении препарата удается поддерживать его достаточный уровень в крови, причем следы фермента можно обнаружить в плазме крови еще в течение 10 сут после окончания курса лечения. В моче препарат не обнаруживается в связи с быстрой его биотрансформацией в организме.

Метаболические сдвиги в организме под влиянием аспарагиназы связаны с обменом аспарагина, синтезируемого преимущественно клетками печени под влиянием аммиакзависимой аспарагинсинтетазы. Наибольшей аспарагинсинтетазной активностью обладает микросомальная фракция клеток печени, а в лейкоцитах она незначительна. Аспарагин и глутамин являются эссенциальными факторами роста и развития не только нормальных, но и опухолевых и лейкозных тканей.

В некоторых лейкозных клетках отсутствует или находится в незначительных количествах фермент аспарагинсинтетаза, тогда как в большинстве солидных опухолей человека он имеется. В связи с его низким содержанием клетки лишены способности синтезировать аспарагин, захватывая экзогенный аспарагин из циркулирующей крови. Аспарагиназа, являясь катализатором распада аспарагина, лишает их этих источников. Попадая в организм, этот фермент кроме дезаминирования аспарагина способен катализировать его гидролиз с выделением аммиака.

Аспарагинсинтетазная дефектность некоторых лейкозных клеток и лимфосарком является показателем их чувствительности к аспарагиназе. Нарушение метаболизма аминокислоты аспарагина, его дефицит в лейкозных клетках и истощение в плазме крови, естественно, приводят к нарушению синтеза белка, а отсюда — к торможению раз-

вития лейкозного процесса. Угнетение белкового синтеза — это наиболее ранние и ощутимые биохимические изменения, возникающие под влиянием аспарагиназы.

Механизм действия. Цитостатические механизмы влияния аспарагиназы значительно отличаются от механизма действия других противоопухолевых препаратов и направлены на изменение биохимического гомеостаза. В механизме антилейкозного действия аспарагиназы особо важным является тот факт, что фермент в организме, особенно в лейкозных клетках с высокой пролиферативной активностью, создает дефицит аспарагина.

А так как аспарагин входит в состав белков, следовательно, снижение его концентрации приводит к ослаблению или прекращению белкового синтеза, что в свою очередь оказывает влияние на мембраны лейкозных клеток, их метаболизм и деление. Вот почему чувствительность малигнизированных клеток и тканей тесно связана с аспарагин-зависимостью клеток. Оказалось, что к действию аспарагиназы наиболее чувствительны опухолевые клетки, неспособные синтезировать аспарагин в связи с дефицитом в них фермента аспарагинсинтетазы. В чувствительных к аспарагиназе клетках лейкоза ЛТЛ и культуры лимфомы Беркитта фермент в концентрации 50 МЕ/мл на 97—98 % тормозит включение ^{3}H-тимидина в ДНК. В той же концентрации препарат не влияет на уровень включения меченого нуклеозида в ДНК клеток лейкозов L-1210 н, ЛИО-1 и клеток линии CaOv рака яичников человека, устойчивых к аспарагиназе.

Снижение интенсивности синтеза белка при уменьшении концентрации аспарагина в бластных клетках, ингибируемых аспарагиназой, подтверждено экспериментально. Это, естественно, приводит к отмиранию и рассасыванию опухолевых клеток, а в результате попадания в кровь специфических антигенов из распадающихся клеток включаются иммунные механизмы организма.

Препарат является циклозависимым и в период митотического цикла действует на фазу G_1.

Ранее считалось, что потребность в экзогенном аспарагине является уникальным свойством высокочувствительных лимфом, отвечающим на введение аспарагиназы. Однако позднее было доказано, что нормальные лимфоциты также нуждаются в экзогенном аспарагине. Обнаружено сходство между клетками лимфоидных опухолей и нормальными лимфоцитами по содержанию гликопротеидов в клеточной стенке. Поэтому разрушению внеклеточного пула аспарагина и лизису могут подвергаться не только клетки опухолей, но и нормальные лимфоциты, что в свою очередь приводит к развитию временных лимфопений и кратковременных ремиссий при лимфолейкозах.

Показания к применению. Спектр антибластического действия аспарагиназы ограничивается главным образом острым лимфобластным лейкозом (преимущественно у детей). Ремиссии можно достичь также при лимфосаркоме и ретикулосаркоме, а иногда и в случаях обострения хронической миелоидной лейкемии. Особенно хороший эффект препарат вызывает у больных, ранее не подвергавшихся химиотерапии. При этом ремиссии можно наблюдать даже в случаях рефрактерности к другим противоопухолевым препаратам. Включение аспарагиназы в состав лекарственных комбинаций с винкристином и преднизолоном позволяет получить полные ремиссии у 97 % больных острым лимфобластным лейкозом.

Способ применения и дозы. Аспарагиназу вводят больным внутривенно ежедневно в суточной дозе 200—300 МЕ/кг. Суммарная курсовая доза препарата 300 000—400 000 МЕ. Возможно применение его в виде медленной инфузии в течение 30 мин. Иногда проводят интен-

тивный курс лечения, увеличивая суточную дозу фермента и сокращая сроки лечения.

Побочное действие. Токсические свойства препарата выражены нерезко. Применение его ограничивается такими нежелательными явлениями, как быстрое его разрушение в организме, подавление активности образующимися антителами и аллергические осложнения. Переносимость аспарагиназы индивидуальна. Осложнения, возникающие у больных во время лечения, имеют ряд особенностей и выражаются в основном в токсическом действии на печень, почки, поджелудочную железу и центральную нервную систему. У больных могут появиться недомогание, тошнота, рвота, анорексия, иногда — снижение массы тела, лихорадка. Побочные эффекты дозозависимы.

Биохимические признаки недостаточности функции печени возникают уже в первые две недели лечения. Нарушается прежде всего протеинсинтезирующая функция с уменьшением содержания общего белка, гипоальбуминемией, иногда сопровождаемой анасаркой. Содержание глобулинов обычно не изменяется. У отдельных больных отмечается угнетение свертывающей системы крови с умеренно выраженным геморрагическим синдромом, обусловленное дефицитом ряда образуемых печенью коагуляционных факторов, снижением содержания протромбина, фибрина. В крови могут повышаться уровни остаточного азота, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, иногда появляются гипохолестеринемия и повышенная задержка бромсульфалеина. Гепатотропный эффект чаще возникает и выражается сильнее у больных с исходной патологией печени.

Описаны случаи почечной недостаточности, развития панкреатита, протекающего без повышения содержания панкреатической амилазы и липазы в сыворотке крови, что связано с нарушением их синтеза. Уменьшение содержания эндогенного инсулина может привести к развитию гипергликемии.

Имеют место случаи возникновения аллергических реакций в виде озноба, зуда и высыпаний на коже, отека век, крапивницы и даже анафилактического шока, угнетения образования антител и торможения реакции замедленного типа.

Неврологические расстройства чаще проявляются депрессией разной степени выраженности, сонливостью, изредка — нарушением сознания. У отдельных больных наблюдается уменьшение числа лейкоцитов (за счет лимфоидных элементов) и тромбоцитов.

Неблагоприятные реакции при лечении аспарагиназой обычно непостоянны и обратимы. В процессе химиотерапии необходимы тщательный контроль за морфологическим составом крови, показателями ее свертывающей системы, содержания сахара и азота, общего белка, контроль за функцией печени и почек.

Противопоказания. Аспарагиназу не рекомендуется применять при беременности, тяжелых сопутствующих заболеваниях печени, почек, поджелудочной железы, при выраженных лейко- и тромбоцитопениях.

Форма выпуска и хранение. Аспарагиназа выпускается во флаконах, содержащих по 5000 и ли 10 000 МЕ препарата и 80 мг маннитола. В упаковке имеется 10 флаконов с препаратом и 10 ампул стерильного физиологического раствора хлорида натрия. Хранить препарат следует в защищенном от света прохладном месте при температуре не выше 8 °С. В холодильнике упакованный фермент может сохраняться в течение 4 лет.

Rp.: Asparaginasi 10 000 ME
D. t. d. № 30 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

БЕНЗОТЭФ — BENZOTEPHUM

Синонимы: препарат А-16.

Бензотэф относится к соединениям группы этилениминов и по химическому строеиию является N-бензонл-N', N', N", N"-диэтнлентриамндом фосфорной кислоты.

Представляет собой белый мелкокрнсталлический порошок без запаха, негигроскопичный, хорошо растворнмый в воде, изотоническом растворе хлорида натрия, спирте. Плавится при температуре 150—152 °С. Водные растворы препарата нестойки, так как в воде он легко гидролизуется.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. При сходстве химического строения бензотэфа и тиофосфамида первый значительно менее токсичен и более мягко действует на кроветворение.

Бензотэф

При однократном введении препарата в токсических дозах у животных независимо от вида (мыши, крысы, кролики) развивается подострая форма интоксикации при явлениях общего угнетения нервной системы. Применение бензотэфа однократно в МПД (максимально допустимой дозе) приводит лишь к незначительным изменениям общего состояния, которые проявляются в ослаблении двигательной активности и ухудшении аппетита. Эти симптомы уже через несколько суток исчезают, адинамия проходит, к животным возвращается активность, у них улучшается аппетит, восстанавливается масса тела.

Одним из характерных и основных свойств бензотэфа является угнетение кроветворения. После однократного внутривенного введения препарата кроликам в LD_{100} в периферической крови развивается прогрессирующая лейкопения с гранулоцито- и лимфоцитопенией, уменьшается число эозинофилов и моноцитов. Наряду с количественными сдвигами наблюдаются и качественные изменения: появляются клетки увеличенных размеров с нечеткими контурами, набухшими ядрами, неравномерной окраской цитоплазмы и токсической зернистостью. Заметно уменьшается и содержание кровяных пластинок. Изменения со стороны красной крови несущественны: содержание гемоглобина и количество эритроцитов снижаются в среднем на 10—20 %.

Глубокие нарушения, приводящие к полной аплазии кроветворной ткани, выявляются при однократном введении препарата в LD_{50}. Уже через 30 мин в костном мозге снижается содержание зрелых гранулоцитов и уменьшается лейко-эритробластический индекс, хотя в периферической крови изменений еще нет. Через 3 ч в миелограмме появляется значительное количество гемоцитобластов, ретикулярных и плазматических клеток. В эти сроки регистрируются также качественные изменения в клетках миелоидного ряда: токсическая зернистость цитоплазмы, дистрофические изменения в ядрах гранулоцитов. Через 6 ч выявляются изменения в эритроидном ростке. На фоне уменьшения содержания миелоидных элементов в костном мозге

выявлено торможение созревания гемоглобинсодержащих красных клеток, процент базофильных эритробластов при этом увеличивается. Встречаются единичные распадающиеся клетки.

Наиболее выраженные нарушения костномозгового кроветворения наблюдаются через сутки после введения бензотэфа в токсической дозе, когда происходит массовая гибель молодых и зрелых гранулоцитов и эритроидных элементов при относительном увеличении до 41 % содержания лимфоидных клеток.

В крови на фоне резкого уменьшения числа лейкоцитов встречаются дегенеративные формы клеток белой крови с гиперсегментозом и пикнозом ядер, вакуолизацией цитоплазмы. Токсическое действие бензотэфа на лимфоидные элементы костного мозга незначительно и проявляется в основном в дистрофических изменениях ядер. На 3-и сутки наступают полная гибель миелокариоцитов костного мозга и дегенеративные изменения клеток эритроидного ряда.

Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным к действию бензотэфа является миелоидный, после него красный росток; в меньшей степени нарушения обнаруживаются в клетках лимфоидного ряда.

Цитотоксическое влияние бензотэфа проявляется в отношении не только кроветворения, но и ряда других органов с высокой пролиферативной способностью.

Дистрофические и деструктивные изменения тонкого кишечника достигают максимума через 1—3 сут после введения препарата.

В селезенке несколько уменьшаются в размерах фолликулы, встречаются клетки в состоянии распада и с пикнотизированными ядрами. Через сутки происходит частичная редукция фолликулов, а затем фолликулы определяются в виде островков лимфоидных элементов с уплотненными ядрами, клеточный состав красной пульпы значительно разрежается, а затем наступает полная редукция фолликулов.

Подобного рода дистрофические и деструктивные изменения выявлены и в тонком кишечнике. В печени, почках, сердце, семенниках и надпочечниках не выявлено существенных морфологических изменений.

После введения препарата в LD_{100} через 30 мин отмечается лишь тенденция к снижению уровня сахара крови, затем через 2 ч уровень сахара несколько повышается, а через 3 ч достигает исходных величин. Бензотэф в токсической дозе приводит к увеличению массы надпочечников (до 25 %) и выраженному снижению в них уровня аскорбиновой кислоты. При этом резко уменьшается содержание эозинофилов периферической крови.

Антибластические свойства бензотэфа были доказаны на различных моделях перевивных опухолей животных. Оказалось, что он обладает довольно широким спектром противоопухолевой активности.

После курса лечения бензотэфом наступает полное рассасывание карциномы Герена и карциномы РА крыс; рост карциномы Уокера и альвеолярного рака печени — карциномы РС-1 тормозится на 89,5 %. Высокочувствительны к препарату и опухоли соединительнотканного происхождения: 99,8 % торможения роста саркомы 45, 99,9 % — саркомы Йенсена при 60—70 % полного рассасывания опухолей. Даже при таких малочувствительных к алкилатам моделях опухолей, как лимфосаркома Плисса крыс и саркома Крокера мышей, получен довольно высокий антибластический эффект (86,6 и 95,1 % торможения роста). Противоопухолевая активность бензотэфа обнаруживается и в поздние сроки после перевивки карциномы Герена. При некоторых опухолях бензотэф проявил более высокую активность, чем тиофосфамид (саркома М-1, лимфосаркома Плисса, саркома Крокера). Отчетливый антибластический эффект получен также на метастазирующей

модели карциномы Брауна — Пирс кроликов. После химиотерапии бензотэфом в 80 % случаев поражения опухолевым процессом большинства органов и тканей не происходит. Не обнаружено эффекта у мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха. Характерно, что антибластическая активность препарата довольно четко сохраняется при разных путях его введения — подкожном, внутрибрюшинном, внутривенном и ингаляционном.

Высокая активность бензотэфа отмечена также на различных штаммах однослойных культур злокачественных опухолей человека: культура опухоли матки — Hela, молочной железы — CaMa, гортани — Hep II, меланобластомы, цитотоксический эффект достигается при минимальных дозах препарата (10—25 мкг/мл) и проявляется в виде дегенерации опухолевых клеток и значительном уменьшении их количества.

После внутривенного введения бензотэфа морфологически не выявлено изменения интимы сосудов или их тромбоза. При внутрибрюшинном введении препарат не вызывает изменений серозной оболочки, при пероральном — не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку желудка животных, а при ингаляционном в оптимальных концентрациях — не приводит к изменениям в дыхательных путях и паренхиме легкого.

После многократного (8—10 инъекций) внутривенного введения бензотэфа кроликам в оптимальной терапевтической дозе видимых изменений общего состояния не отмечается, а появляется лишь умеренная лейкопения. Это подтверждено и на собаках, которым ежедневно десятикратно вводили бензотэф в лечебной суточной дозе 24 мг, рекомендованной для применения у человека.

В МПД бензотэф не вызывает существенных изменений артериального давления и дыхания. Лишь после введения препарата в абсолютно смертельной дозе происходит весьма умеренное (на 10—15 %) и кратковременное снижение давления, которое нормализуется в первые же минуты, а также возбуждение дыхания.

Препарат не обладает также адренолитическим действием. На изолированном сердце лягушки в концентрациях $1 \cdot 10^{-2}$—$1 \cdot 10^{-5}$ амплитуда и ритм сердечных сокращений не изменяются. В бо́льших концентрациях 1 : 100, 1 : 500 препарат приводит к незначительному уменьшению амплитуды сердечных сокращений, которое легко устраняется после отмывания органа раствором Рингера.

Бензотэф в оптимальных концентрациях не проявляет холинэргического действия, не влияет на автоматизм, амплитуду и ритм спонтанных сокращений изолированного отрезка тонкого кишечника кролика. Лишь с повышением концентрации отмечается незначительное уменьшение амплитуды сокращений, тогда как ритм их не нарушается.

При многократном введении бензотэфа в МПД характер изменений морфологического состава крови сохраняется, однако степень возникающих лейкопений и тромбоцитопений не столь резко выражена и нарушения не носят прогрессирующего характера. Восстановление лейко- и тромбоцитопоэза обычно начинается уже через 3—5 сут после последней инъекции бензотэфа, а через 3—4 недели наступает нормализация количественного состава периферической крови с исчезновением морфологических изменений в лейкоцитах.

В курсовой лечебной дозе бензотэф обычно приводит к нерезким и нестойким нарушениям кроветворения. Угнетение гемо-, особенно лейкопоэза достигает максимума в середине курса химиотерапии, но и в этот период митотическая активность клеток миелоидного и эритроидного рядов остается достаточно высокой. Постепенно миелограмма нормализуется, и через 2 недели после окончания введения препа-

рата происходит ее восстановление так же, как и лейкоцитарной формулы периферической крови.

В органах с высокой митотической активностью морфологические отклонения связаны в основном с уменьшением содержания лимфоидных и миелоидных элементов селезенки и костного мозга, умеренным угнетением пролиферации эпителия тонкого кишечника.

Бензотэф не проявляет местно-раздражающего действия на слизистую глаза кролика, а также при нанесении на кожу живота 0,1 мл 1—10 %-го раствора. У кроликов отмечается лишь умеренная гиперемия сосудов конъюнктивы.

Препарат обладает отчетливым анальгетическим действием (хотя и менее выраженным, чем у анальгина), которое проявляется уже через 30 мин после введения в терапевтических дозах и продолжается в течение 2 ч.

Фармакокинетика. ^{32}Р-бензотэф, введенный подкожно в терапевтической дозе, обнаруживается в крови животных уже через 2 мин. Содержание его в дальнейшем постепенно возрастает, достигая максимального уровня к 20-й минуте, сохраняющегося в течение суток. Через двое суток радиоактивность крови постепенно снижается, а на 3-и — не определяется.

Спустя 1 ч после введения меченого препарата отмечается максимальное накопление активности во всех тканях. Наибольшее содержание ^{32}Р-бензотэфа обнаружено в почках, затем в убывающем порядке — в печени, кишечнике, легких, сердце, селезенке; минимальное —в костях и головном мозге. Через 3—4 ч происходит постепенное уменьшение уровня радиоактивности в тканях, который достигает минимальных величин через 48 ч. Быстрее других освобождаются от меченого препарата почки, печень, кишечник и надпочечники. Накопление радиоактивности в опухоли уступает некоторым органам.

Выведение радиоактивного препарата и его метаболитов происходит главным образом с мочой. Наибольшее количество радиоактивности (до 70 %) выделяется через сутки, а через 6 сут она в моче практически не выявляется. Общее количество радиоактивности в моче как здоровых, так и опухолевых крыс составляет 74,8—73,1 % пропорционально введенной активности. Остальное количество ^{32}Р-бензотэфа выделяется с калом и выдыхаемым воздухом. Каких-либо различий в циркуляции, принципе распределения и путях выведения бензотэфа из организма здоровых и опухолевых животных не выявлено.

Механизм действия. В механизме общебиологического действия бензотэфа, как и других алкилатов, в том числе и его антибластической активности, важная роль принадлежит нарушению обмена нуклеиновых кислот. Являясь электрофильными веществами, эти соединения легко реагируют с нуклеофильными центрами белков, нуклеиновых кислот и других жизненно важных биохимических субстратов: аминокислот, сульфгидрильных и гидроксильных соединений, анионов органических и неорганических кислот, а также с атомами, содержащими свободную пару электронов, например азотом, серой, фосфором и др.

Под влиянием бензотэфа, примененного в оптимальном терапевтическом режиме, существенные, хотя и нестойкие, изменения в содержании нуклеиновых кислот выявлены лишь в селезенке. Через сутки после введения препарата уровень ДНК уменьшается в ткани этого органа на 50 %, а к 10-м суткам достигает исходных величин. В то же время содержание РНК в ткани селезенки не претерпевает существенных изменений. В тканях печени и головного мозга изменений в содержании ДНК и РНК не выявлено. Это обстоятельство, а также сравнительно быстро нормализующееся содержание ДНК

в селезенке свидетельствуют об относительно небольшой токсичности бензотэфа.

Одним из критериев низкой степени токсичности и высокой обратимости действия бензотэфа может служить также низкое содержание в моче дезоксицитидина — одного из промежуточных продуктов распада и синтеза ДНК. При отчетливом противоопухолевом эффекте к концу курса лечения бензотэфом отмечается существенное снижение уровня нуклеиновых кислот, особенно ДНК, в опухоли. Уменьшение концентрации ДНК наблюдается в ткани карциномы Герена, где антибластический эффект более выражен, чем в саркоме 45.

Обращает на себя внимание обнаруженное несоответствие между уровнем накопления бензотэфа в тканях печени, селезенки, опухолей и степенью снижения в них содержания ДНК. В ткани печени меченый ^{32}Р-бензотэф обнаруживается в бо́льших количествах, чем в тканях селезенки и опухоли, хотя достоверного снижения содержания ДНК в печени не обнаружено. По-видимому, здесь играет роль различная степень митотической активности тканей, а также особенности алкилирования.

В результате непосредственного алкилирования этилениминными соединениями азота-7 в кольце гуанина ДНК образуются ковалентные связи между азотистыми основаниями параллельных комплементарных нитей ДНК, приводящие не только к лабилизации, но и к последующему изменению ее структуры.

Связь гуанина с дезоксирибозой ДНК в дальнейшем разрывается, и 7-алкилгуанин отделяется от нуклеиновой кислоты. Образовавшаяся апуриновая ДНК теряет устойчивость, что приводит к разрывам углеводно-фосфатных межнуклеотидных связей, т. е. разрывам в главных цепях ДНК. Следствием этого и является снижение ее содержания. Такой механизм алкилирования стерически свободного азота-7 в кольце гуанина ДНК является, по-видимому, общим для большинства тканей организма. Существует точка зрения, что в тканях с высокой митотической активностью ДНК в период репликации находится в частично денатурированном состоянии, водородные связи между азотистыми основаниями разорваны, в результате чего она подвергается более интенсивному воздействию алкилирующих соединений. Алкилирование денатурированной ДНК происходит в 5 раз быстрее, чем в нативной. Не исключена возможность, что значительное уменьшение содержания ДНК в тканях селезенки и опухоли под влиянием бензотэфа обусловлено одновременным алкилированием гуанина, аденина и цитозина, что, естественно, приводит к более глубоким нарушениям структуры ДНК.

Немаловажен тот факт, что в ядро клеток проникает и реагирует с ДНК лишь незначительная часть препарата. А для того чтобы столь небольшое его количество могло инактивировать такую крупную макромолекулу, как ДНК, наиболее эффективным путем может оказаться процесс образования сшивок, так как только одна перекрестная связь в молекуле с молекулярной массой $5 \cdot 10^6$ вызывает образование геля. Такое нарушение физико-химических свойств ДНК, естественно, должно привести к нарушению матричной активности, процесса репликации и как итог — к невозможности участия ее в клеточном делении. Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования может активировать эти процессы. Оказалось, что бензотэф проявляет ингибирующее действие на рост опухолей в тех дозах, в которых он при взаимодействии с ДНК способен образовывать гель.

Для осмысления механизма действия бензотэфа могут иметь значение и данные о высокой обратимости его токсических эффектов, в частности содержания ДНК в ткани селезенки, которое восстанав-

ливается в течение 10 сут после окончания курса химиотерапии. Столь быстрое восстановление ДНК станет понятным, если учесть возможность «выщепления» специфическими тканевыми эндо- и экзонуклеазами алкилированных участков ДНК, что создает условия для осуществления репаративного синтеза ДНК.

Высокая реакционная способность бензотэфа в значительной степени зависит и от функциональных групп белков — сульфгидрильных (SH), аминных (NH_2) и карбоксильных (COOH). К концу курса химиотерапии в ткани опухоли, чувствительной к действию препарата, заметно снижается содержание SH групп, тогда как при резистентных вариантах тех же опухолей уровень этих функциональных групп белков даже повышается. SH группы обладают широким спектром реакционной способности, имеет большое значение в окислительно-восстановительных и метаболических процессах, клеточном делении, нервнорефлекторной регуляции, что, несомненно, может оказать влияние на механизмы антибластической активности препарата. Снижение уровня общих SH групп под влиянием бензотэфа отмечается также в надпочечниках и щитовидной железе как опухолевых, так и здоровых животных. В сыворотке крови здоровых животных при этом наблюдается уменьшение содержания общего белка, а также аминных и карбоксильных групп.

Бензотэф оказывает благоприятное влияние на состав белков сыворотки крови животных с перевивными опухолями. Уже в середине курса лечения отмечается увеличение содержания всех фракций глобулинов. В то же время количество альбуминов продолжает снижаться, что приводит к резкому уменьшению альбумино-глобулинового коэффициента. А через неделю по окончании курса лечения наблюдается тенденция к нормализации белкового обмена: увеличивается содержание общего белка и альбуминов; значительно (почти до нормы) повышается альбумино-глобулиновый коэффициент. При этом содержание всех глобулиновых фракций, за исключением α_1-глобулина, восстанавливается до исходного уровня.

В механизме антибластической активности бензотэфа большое значение имеет влияние его на баланс микроэлементов. Во всех органах с активной пролиферацией под влиянием бензотэфа в токсических дозах происходит уменьшение содержания меди, марганца, цинка и кобальта.

Механизм цитотоксического действия бензотэфа прослежен на культурах опухолей человека. Уже после однократного воздействия препаратом в минимальной дозе — 25 мкг/мл — происходит заметная задержка интенсивности роста и размножения культур, наступают дегенеративные изменения в клетках опухоли, изменяются их форма и структура. Морфологически в цитоплазме и ядрах обнаруживаются вакуоли. В гигантских многоядерных клетках наблюдаются глубокие деструктивные изменения в ядрах — кариорексис, кариолизис; цитоплазма приобретает пенистый вид.

Показания к применению. К бензотэфу более чувствительны опухоли эпителиального происхождения: рак молочной железы, рак яичников, рак желудка и кишечника, рак легкого, эндотелиома плевры. Хорошие результаты с довольно продолжительными ремиссиями получают даже на поздних стадиях рака молочной железы с отдаленными метастазами в легкие и кости, при обсеменении плевры и наличии выпота в плевральную полость, а также при запущенном раке яичников с метастазами в забрюшинные лимфоузлы, сальник, выпотах в брюшную полость и после нерадикальных операций. Субъективного и объективного улучшения можно добиться также при неоперабельном раке легкого с выпотом в плевральную полость, раке желудка.

Способ применения и дозы. Больным препарат вводится различными путями: внутривенно, внутрибрюшинно, внутриплеврально, перорально и ингаляционно. Чаще он применяется внутривенно в дозе 24 мг в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия через день. Курс лечения состоит в среднем из 15 инъекций, но при отсутствии резкой лейкопении и хорошем самочувствии больного число введений на курс может быть доведено до 20 (суммарно 480 мг препарата). Больным, у которых количество лейкоцитов и тромбоцитов быстро снижается, число введений должно быть уменьшено, а при резком уменьшении — лечение прекращается. У больных, плохо переносящих препарат и испытывающих тошноту и рвоту, интервалы между инъекциями следует увеличивать на 1—2 дня.

Бензотэф можно вводить также внутрибрюшинно и внутриплеврально по 24—48 мг на инъекцию (в 20 мл раствора) после предварительной эвакуации экссудата из полостей.

Повторный курс лечения проводится через 2—3 месяца после первого курса.

При опухолях желудка и тонкого кишечника бензотэф можно применять внутрь. Для этого содержимое флакона (24 мг) перед приемом растворяют в 10—15 мл спирта, а затем добавляют 10—15 мл сиропа. Применять препарат внутрь следует ежедневно, один раз в сутки, через 30—40 мин после второго завтрака (15 и больше приемов на курс).

При генерализованном процессе прием бензотэфа внутрь необходимо чередовать с внутривенным введением препарата.

Побочное действие. Обычно бензотэф хорошо переносится больными. В редких случаях появляются тошнота и рвота, могут возникнуть лейко- и тромбоцитопении.

При снижении числа лейкоцитов ниже $3 \cdot 10^9$/л следует прекратить лечение и проводить переливания крови, лейкоцитарной массы, назначать пентоксил, нуклеиновокислый натрий, аскорбиновую кислоту.

Противопоказания. Препарат не следует применять при резком истощении организма, в терминальных стадиях болезни, а также при выраженной лейкопении, в особенности после предварительной рентгено- или химиотерапии; резкой анемии, тяжелых сопутствующих заболеваниях (активный туберкулез, паренхиматозный гепатит, нефрит, тяжелая недостаточность кровообращения).

Форма выпуска и хранение. Бензотэф выпускается во флаконах емкостью 20 мл, содержащих 0,024 г стерильного лиофилизированного кристаллического вещества, по 10 флаконов в упаковке. Хранить препарат следует в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Benzotephi 0,024
D. t. d. N 25 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

БЛЕОМИЦЕТИН — BLEOMYCETINUM

Синоним: Bleomycetin.

Блеомицетин представляет собой отечественный блеомицин, полученный в СССР из культуры Streptoverticillium griseocarneum var. bleomycini 1129.

В отличие от японского блеоцина или американского бленоксана, состоящего из нескольких компонентов блеомицинового комплекса, блеомицетин — монокомпонентный препарат, представленный чис-

тым блеомицином A_5 (см. рис. 3, где $R = NH - (CH_2)_3 - NH - (CH_2)_4 - NH_2$. Это наиболее активный в противоопухолевом отношении компонент, обладающий более высоким химиотерапевтическим индексом, чем другие компоненты блеомицинового комплекса.

В химическом отношении блеомицетин является гликопептидом и отличается от других компонентов блеомицинового комплекса структурой аминного фрагмеита молекулы, представленного остатком спермидина.

Для медицинского применения блеомицетин выпускается в виде гидрохлорида. Блеомицетииа гидрохлорид представляет собой пористую массу белого или желтовато-белого цвета. Ои легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе, эфире. В лечебной практике используется препарат в виде прозрачиого раствора, который готовят непосредствено перед введением.

Блеомицетин

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Симптомы интоксикации после однократного пареитерального введеиия блеомицетина в токсических дозах проявляются в виде потери массы тела, адинамии, тремора, у некоторых животных — очагового облысения, появления язв, покраснения и даже некроза ушиых раковин. При внутривенных инъекциях токсические и летальиые дозы в 1,5 раза меньше, чем при внутрибрюшинном и подкожном. При пероральном введении он в 10—14 раз менее токсичен. Малая токсичность аитибиотика при пероральиом применении указывает на плохую его всасываемость либо инактивацию в пищеварительном тракте. Отмечена видовая вариабельность по чувствительиости — крысы менее чувствительны по сравнению с мышами, а собаки и кролики более чувствительиы.

Препарат не вызывает заметиых нарушений кровообращения, дыкаиия и показателей электрокардиограммы. Внутривенное введеиие его животным даже в высоких дозах не сопровождается существенными изменениями артериального давления, частоты и амплитуды дыхательных движений. Лишь в субтоксических дозах антибиотик вызы-

вает незначительиое кратковремеиное понижеиие артериального давления.

Блеомицетии не оказывает существенного влияния иа вегетативную нервную систему, местно-раздражающего действия. После внутримышечного введения животным растворов блеомнцетина инфильтратов на месте инъекций не возникает.

Как и блеомнцин, блеомицетин не проявляет гематотоксического и иммуиодепрессивного действня. Лишь после применения препарата в очень высоких дозах в периферической крови возникают незначительиые обратямые изменения, которые проявляются в внде умеренного лейкоцитоза, обусловленного гранулоцитозом и лимфоцитозом. Изменений количества и осмотической резистентности эритроцитов, а также числа тромбоцитов не наблюдается. Считают, что блеомнцетин не обладает гемолитическнми свойствами. Изучение хронической токсичности при многократном введенни в МПД в дозах, превышающих терапевтические, показало, что антибнотнк не нарушает функциональной деятельности печени и даже в токсических дозах не вызывает в ней структурных изменений. Содержание сахара, уровень билирубина, активность сывороточных трансаминаз н показателн тимоловой пробы в крови при этом существенио не изменяются. Одним из прнзнаков интоксикации, вызванной блеомицетином, является нарушенне функции почек. Уже после введения животным препарата в субтокснческой дозе наблюдаются заметное (в 2—3 раза) увеличение содержания мочевины в сыворотке крови, протеииурия, хотя достоверного изменения показателей почасового и суммарного днуреза не отмечается. Степень выраженности нзменений находится в зависимостн от дозы препарата и путей его введения в организм.

В процессе применения препарата у животных могут возникать изменения кожи и ее придатков в виде облысения, шелушения и истоичеиия кожи или гнперкератоза, сползания когтей, появления язв иа стопах лап.

Отсутствие угнетення кроветворения и иммунодепрессии — важные положительные качества, выгодно отличающие его от многих других цитостатиков.

Противоопухолевая активность блеомицетина доказана на спектре перевивных опухолей и лейкозов. Высокий антибластнческий эффект получен на различных асцитных моделях. Наиболее чувствительным к антибиотику оказался лимфолейкоз НК/ЛИ, несколько менее чувствительны карцинома Эрлиха и лимфолейкоз Р-388. Высокую избирательность противоопухолевого действия проявил антибиотик и в отношении солндных форм опухолей мышей, особенно саркомы 180 (Крокера), а также мелаиомы Гардинга — Пасси, рака шейкн матки (штамм РШМ-1). В то же время лимфосаркома ЛИО-1 оказалась резистентной к препарату.

Фармакокинетика. После однократиого пареитерального введения ^{57}Со-блеомицетнна кроликам он циркулнрует и обнаруживается в крови на протяженнн 4—5 ч. Уже через 15 мин в крови определяются высокие коицентрации антибиотика, которые через 30—60 мин иачинают снижаться вследствие распределения препарата по органам и тканям организма. Уже в раннне сроки после его введения (через 30 мин после внутрнвенного и через 1 ч после подкожного) высокий уровеиь накопления блеомицетина определяется в большинстве органов и тканей (эритроцнты, плазма крови, печень, почки, селезенка, легкие) как здоровых, так и опухолевых животных. В органах эндокринной системы уровень накопления препарата значительно ниже, небольшое колнчество его концентрируется в мышцах. Максимально антибиотик обнаруживается в коже, затем — в почках и легких. Уровень

препарата в органах и тканях неодинаков во времени. Так, сравнительно высокое содержание блеомицетина в эритроцитах, плазме, селезенке, легких сохраняется в течение 3 ч, в трубчатой кости — 24 ч, а в печени и почках — 120 ч, что объясняют сравнительно замедленным выведением его из этих органов. Скорость выведения блеомицетина из плазмы, эритроцитов и легких значительно выше. Особенно долго препарат задерживается в коже, и во все сроки наблюдения концентрация в коже во много раз превышает содержание его в крови. Через сутки после парентерального введения, когда антибиотик не обнаруживается ни в крови, ни в органах, в коже все еще содержится значительное количество препарата. Небольшие количества антибиотика определяются в костномозговой жидкости в течение 2 ч.

Максимум накопления меченого антибиотика в опухоли отмечается через 1 ч после введения, затем происходит плавное снижение концентрации на протяжении 2 сут. В интервале между 48 и 120 ч содержание препарата в 1 г опухоли сохраняется практически на одном уровне. Важно, что удельная активность опухолевой ткани в интервале между 1 и 120 ч в 5—10 раз превышает таковую мышечной ткани.

Из большинства органов и тканей основное количество препарата выводится в течение первых суток. Выведение меченого препарата из органов здоровых животных протекает с большей скоростью, чем у опухолевых, и происходит преимущественно с мочой на протяжении 2—3 сут и лишь в небольших количествах с калом — 1—2 % за сутки.

Изучение фармакокинетики блеомицетина у больных микробиологическим методом показало, что содержание препарата в крови искорость выведения его из организма зависят от обширности опухолевого процесса, индивидуальной чувствительности к препарату, а также путей введения его в организм. При больших размерах опухолевых масс в кровь поступает меньше антибиотика, чем при малых.

При внутривенном введении препарата максимум его содержания в сыворотке крови отмечается уже через 15 мин. Затем происходит постепенное его снижение: черех 1 ч — в 4—9 раз, через 4 ч — в 9—12,5 раза, а через сутки в сыворотке крови определяются лишь следы антибиотика. В случае внутриплеврального и внутримышечного введения блеомицетина больным поступление препарата в кровь происходит достаточно равномерно и довольно интенсивно в течение 4 ч. При этом максимальные концентрации антибиотика в крови определяются несколько позже — через 30 мин, а через 2 ч происходит постепенное ее снижение.

Мочевой клиренс в свою очередь пропорционален уровню препарата в крови. Медленное поступление препарата в кровь при внутримышечном введении и постепенная сорбция его тканями, в том числе опухолевыми, создают предпосылки к медленному выведению антибиотика с мочой в ничтожных количествах (через 4 ч — лишь 3 %).

Механизм действия. По механизму биологического действия блеомицетин мало чем отличается от других антибиотиков этой группы, в том числе и блеомицина. Он избирательно подавляет синтез ДНК, вызывая однотяжевые ее разрывы, снижает пролиферативную активность клеток лимфатических узлов, а в токсических дозах—и клеток костного мозга. Показано, что препарат действует на клетки, находящиеся в интерфазе, тормозя их прохождение по фазам клеточного цикла. Антибиотик связывается с ДНК путем интеркаляции битиазольного фрагмента молекулы.

Показания к применению. По спектру противоопухолевой активности блеомицетин мало чем отличается от блеомицина Он эффективен при плоскоклеточном раке кожи, области головы и шеи, раке полового члена, пищевода, шейки матки и вульвы, лимфогранулематозе,

неходжкинских лимфомах, а в сочетании с винбластином — при диссеминированных опухолях яичка различной природы. Препарат может использоваться в комбинированной химиотерапии с другими цитостатиками, а также с лучевой терапией.

Способ применения и дозы. Блеомицетин вводят больным внутривенно или внутримышечно в различных (по показаниям) режимах и дозах: по 10 мг — инъекции производят 3 раза в неделю через день; по 15 мг — 2 раза в неделю (через каждые 3 дня). Суммарная курсовая доза антибиотика — не более 0,2—0,25 г (200 — 250 мг). При плохой переносимости препарата у ослабленных больных и с целью поддерживающей терапии возможно использование более низких разовых доз — по 5 мг. В случаях необходимости проведения интенсивной терапии препарат назначают ежедневно по 30 мг в течение 5—6 дней. Повторные курсы лечения проводят обычно через 3—4 недели. Возможно также внутриполостное, внутрибрюшинное и внутриплевральное введение антибиотика.

Побочное действие. В общем препарат малотоксичен и хорошо переносится больными. В процессе лечения блеомицетином у больных могут возникать тошнота, иногда рвота, часто — повышение температуры, редко — алопеция, стоматит, изменения со стороны кожи в виде гиперпигментации и гиперкератоза. Явления эти обратимы. Особенностью блеомицетина является то, что, в отличие от блеомицина, он не оказывает побочного действия на легкие и у больных не возникает токсических пульмонитов.

Противопоказания. Блеомицетин не рекомендуется применять больным с тяжелыми заболеваниями печени и почек, беременным женщинам и лицам, страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Форма выпуска и хранение. Блеомицетина гидрохлорид выпускается в стерильных флаконах, содержащих по 0,005 г (5 мг) лиофильно высушенного порошка. Хранить его следует в прохладном (4—6 °С), сухом, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Bleomycetini hydrochloridi 0,005
D. t. d. N 20 in ampull.
S. Для инъекций по назначению врача.

БЛЕОМИЦИН — BLEOMYCINUM

Синонимы: блеоцин, Blanoxan, Blenoxane, BLEO, Bleocin, Bleocyn, Bleomycin, Bleomycin-hydrochloric, Blocamicina, NSC-125066.

Антибиотик белковой природы. Получен в Японии. Выделен из штамма Streptomyces verticillus и представляет собой полипептидный комплекс, содержащий 13 различных водорастворимых пептидов, а также *L*-глюкозу и *D*-маннозу. Относится к группе флеомицинов. Блеомициновый комплекс представляет собой смесь многих компонентов, отличающихся по структуре концевого амина. В клинике используется смесь биоаминов, содержащая главным образом блеомицин A_2 (см. рис. 3, где $R = NH — (CH_2)_4 — NH_2$ — 55—70 %), блеомицин B_2 (25—32 %) и некоторые минорные блеомицины (A_2, B_4, B_1). Выделяют его из культуральной жидкости в форме хелатного комплекса с медью. И хотя биологическая активность медьсодержащего и свободного от меди блеомицина одинакова, в клинике используют блеомицин, не содержащий меди.

В неочищенном виде блеомицин — порошок синего цвета (за счет соединений меди). При очистке препарата и удалении меди цвет его ста-

новится сероватым, в этом виде он менее токсичен и применяется в клинике.

Антибиотик легко растворим в воде и физиологическом растворе, растворах глюкозы и Рингера, плохо растворяется в этаноле и нерастворим в органических растворителях. Производится препарат фирмой Nippon Kayaku.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Блеомицин относится к довольно активным антибиотикам. Он обладает отчетливым антибактериальным и противоопухолевым действием и даже в слабых концентрациях подавляет рост микробов и кислотоустойчивых бактерий, а также проявляет высокую антиканцерогенную и антибластическую активность in vivo и in vitro

Антибластическая активность антибиотика доказана в опытах на животных с различными по природе, морфологическому строению и происхождению перевивными опухолями (карцинома Эрлиха, саркома 180, рак молочной железы NH_2, гепатома МН-134, лейкоз L-1210 и др.). Наряду с ингибированием в различной степени опухолевых процессов наблюдается значительное увеличение продолжительности жизни животных. Даже в высоких разведениях он подавляет рост культуры и эксплантатов столь злокачественной опухоли, как карцинома Брауна — Пирс кроликов, причем опухолевые клетки под воздействием препарата полностью теряют свои адгезивные свойства.

Фармакологические характеристики выгодно отличают блеомицин от всех остальных противоопухолевых цитостатиков. Прежде всего, антибиотик не вызывает сколько-нибудь существенных нарушений со стороны периферической крови, кроветворных органов и всей системы кроветворения. Отсутствие лейко- и тромбоцитопении отмечено у различных животных и подтверждено в клинике. Лишь изредка наблюдается незначительное снижение числа лимфоцитов и повышение относительного количества эозинофилов крови. Хотя этот препарат относят к цитостатикам, тем не менее его действие не затрагивает быстропролиферирующие кроветворные клетки.

Другим достоинством блеомицина является то, что он в терапевтических дозах не проявляет иммунодепрессивного действия, не вызывает угнетения процессов антителообразования, не снижает поглотительной способности клеток ретикулоэндотелиальной системы и не оказывает влияния на трансплантационный иммунитет. Даже в высоких дозах он приводит лишь к незначительному уменьшению числа гемолизинобразующих клеток в селезенке и не оказывает влияния на уровень антител. Лимфолитическое действие препарата выражено довольно слабо. Содержание антителообразующих клеток в селезенке, лимфоузлах и тимусе изменяется незначительно. Иммунодепрессивное действие блеомицина может проявиться лишь после применения его в высокотоксичных дозах, значительно превышающих МПД и являющихся летальными. Различно влияние препарата на функциональное состояние перитонеальных макрофагов мышей: у здоровых животных он вызывает снижение преимущественно поглотительной способности макрофагов, а у животных с опухолями существенно не изменяет исходно низких показателей функциональной активности этих клеток.

Мутагенные свойства у антибиотика выражены нерезко.

Одним из наиболее частых токсических проявлений блеомицина у животных, в том числе у собак и обезьян, при внутривенном введении является возникновение различных поражений кожи, ее придатков и видимых слизистых, а также изъязвления стоп.

В высоких дозах препарат у животных может проявлять тератогенное действие.

Фармакокинетика и метаболизм. Блеомицин, как и другие антибиотики, отличается более длительной циркуляцией в крови, чем алкилирующие соединения, после чего происходит его распределение по органам и тканям.

Биологическая трансформация антибиотика начинается с его инактивации, скорость которой зависит от содержания и активности соответствующего фермента, что в свою очередь определяет избирательность его действия. При взаимодействии препарата с ферментом гидролизуется амидная связь α-аминокарбоксамидного фрагмента молекулы и выделяется аммиак. Инактивированный дезамидоблеомицин практически не обладает противоопухолевой активностью, не связывается с ДНК и не вызывает ее однотяжевых разрывов.

Известно, что клетки млекопитающих содержат аминопептидазу, которая способна инактивировать блеомицин (блеомицингидролазу). Фермент этот превращает антибиотик в неактивный аналог — дезамидо-блеомицин. У многих опухолевых клеток этот фермент отсутствует и с этим связывают их избирательную чувствительность к действию блеомицина. Наименее активен этот фермент в экстрактах, полученных из легких и кожи, а также в ткани плоскоклеточной карциномы кожи мышей, индуцированной метилхолантреном. В этих тканях биологическое действие препарата наиболее выражено. С этим отчасти связывают эффективность блеомицина при плоскоклеточном раке, а также его повреждающее действие на ткань легких и кожу и отсутствие противоопухолевого эффекта при саркоме кожи, индуцированной тем же канцерогеном, в клетках которой активность фермента значительно выше. В то же время концентрация препарата в карциноме, ткани легких и коже животных оказалась более высокой, чем в других органах и тканях.

Выявлены существенные различия в распределении фермента, инактивирующего блеомицин в тканях. Высокое его содержание обнаружено в печени, а также селезенке и лимфатических узлах — отсюда быстрая инактивация препарата, а как результат — отсутствие иммунодепрессивного действия. В коже фермент практически неактивен, мало его и в легких.

При парентеральном введении блеомицин очень быстро появляется в крови и в активной форме накапливается преимущественно в эпидермисе кожи и ткани легкого — опухоли этих органов наиболее чувствительны к блеомицину.

При использовании меченого ^{3}H-блеомицина у мышей обнаружено, что в легких через 1 ч в нетрансформированной активной форме находится до 80 % препарата.

При внутривенном введении антибиотика в дозе 15 мг больным максимальная его концентрация в крови составляет 3,3 мкг/л, которая в течение 15—30 мин быстро, а затем в течение 2—8 ч медленно снижается. При внутримышечном применении препарата довольно высокая его концентрация сохраняется на протяжении нескольких часов. Выведение блеомицина из организма происходит в основном с мочой, причем максимальное его количество обнаруживается в моче спустя 30 мин — 1 ч. Особенно интенсивное выделение происходит на протяжении первых 3 ч. Остатки препарата определяются в моче еще в течение 3 сут.

После внутрибрюшинного введения животным меченого антибиотика в течение 5 ч с мочой выделяется до 65 % радиоактивности, в последующие 20 ч — еще 20, а за 2-е сутки — 6 %. И лишь очень незначительная часть — 4 % выводится из организма с фекалиями на протяжении 48 ч.

Механизм действия. Блеомицин в клетках животных подавляет

преимущественно синтез ДНК, тогда как синтез РНК и белка повреждается мало даже в случаях полной остановки синтеза ДНК. Наиболее характерными чертами действия считаются образование в клетках одиночных разрывов в сахарофосфатном остове ДНК и фрагментация ДНК. При создании комплекса антибиотика с ДНК-матрицей происходит освобождение всех четырех оснований ДНК. В первую очередь освобождаются пиримидины, расположенные рядом с остатками гуанина и аденина, т. е. гуаниновые и адениновые связи обладают наибольшей уязвимостью к расщепляющему действию антибиотика. Это свойство препарата является основой его биологической, и в частности противоопухолевой, активности. Наряду с разрывами одиночных нитей ДНК антибиотик может вызывать и двутяжевые разрывы нитей ДНК. В результате прямого воздействия блеомицина на ДНК-матрицу происходит подавление ДНК-зависимых полимеразных реакций, причем чувствительность отдельных полимераз к препарату различна. Антибиотик примерно одинаково подавляет активность ДНК-зависимых РНК- и ДНК-полимераз и значительно слабее ингибирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу. Обнаружено, что блеомицин обладает свойством подавлять также активность других ферментов, действующих на ДНК — ДНК-азы и ДНК-лигазы, осуществляющих репарацию одиночных разрывов. Со способностью разрывов репарироваться связывают в определенной мере чувствительность опухолевых клеток к антибиотику. Описано также снижение под влиянием блеомицина у онкологических больных резко повышенного уровня тимидин-киназы. Происходящая деградация ДНК приводит к различным биологическим реакциям. Высказывают мнение, что блеомицин воздействует непосредственно на внутриклеточную ДНК, причем меченый ^{14}C-блеомицин локализуется преимущественно в хромосомах и во фракции мембран, а в цитоплазме опухолевых клеток мышей он отсутствует. Наиболее чувствительны к антибиотику клетки в конце фазы G_1, предсинтетической и начале синтетической фазы митотического цикла. Он значительно сильнее действует на пролиферирующие клетки. В образовании комплексов блеомицина с ДНК важное значение придают процессам интеркаляции, в которых принимают участие планарные тиазольные кольца, что приводит к разрушению связи между обеими спиралями ДНК и раскручиванию витков суперспирали ДНК. Основную роль в связывании препарата с ДНК выполняет фрагмент, содержащий 2,4-битиазольную структуру и 6-аминопропил-диметилсульфонил, что и приводит к интеркаляции битиазольной системы между основаниями ДНК и ионному взаимодействию аминного остатка с ДНК. Стабилизация комплекса происходит за счет электростатического взаимодействия этой положительно заряженной группировки с отрицательно заряженными фосфатами остова ДНК. Косвенным подтверждением такого механизма является способность антибиотика вызывать мутации, что характерно для интеркаляторов.

Хотя механизм образования разрывов ДНК под действием блеомицина не вполне ясен, известно, что связывание блеомицина с ДНК происходит за счет механизмов, не требующих присутствия металлов, в то время как для расщепления ДНК необходимы ионы железа. Высказывается точка зрения, что деградацию ДНК определяет тройной комплекс блеомицин — ДНК — железо (II). Деградация ДНК происходит обычно до свободных нуклеотидов, нуклеозидов и оснований. А так как связывание с ДНК и ионами металлов — процессы, независимые друг от друга, некоторые исследователи предполагают бифункциональный характер структуры блеомицина. В ингибировании блеомицином синтеза нуклеиновых кислот и проявлении цитотоксического

действия антибиотика важное значение придается структуре хроматина. А поскольку для опухолевых клеток характерна повышенная активность хроматина, то создаются благоприятные условия взаимодействия антибиотика со свободной ДНК. В этом, возможно, кроется одна из причин избирательного действия его на опухоль.

Существует представление о роли свободных радикалов в индукции блеомицином повреждений ДНК. Окисление железа в непосредственной близости от ДНК приводит к образованию гидроксильных радикалов, что в свою очередь способствует образованию разрывов. Во фрагментации ДНК важная роль принадлежит кислороду и меркаптоэтанолу, при взаимодействии с которыми блеомицин становится более термолабильным и реакционноспособным.

Показания к применению. Особенностью и преимуществом препарата является необычный спектр его антибластической активности. Блеомицин рекомендуется применять при плоскоклеточном раке кожи различной локализации, а также эпителиальных опухолях области головы и шеи, раке гортани, языка, слизистой оболочки полости рта, раке наружных половых органов — вульвы, полового члена, мошонки, раке пищевода. Препарат эффективен также при лимфогранулематозе, злокачественных неходжкинских лимфомах и ряде предраковых заболеваний (папилломы головы и шеи, лейкоплакии и бородавки). С успехом может быть использован антибиотик также в полихимиотерапии тератобластом яичка и яичника, при раке легкого.

Наилучшие результаты получены при лечении больных раком полового члена. Полной регрессии в этих случаях можно достичь более чем у половины больных. К блеомицину также чувствителен рак гортани (регрессия у 40 — 80 % больных), однако ремиссии кратковременны. Последующая лучевая терпия или операция позволяет достичь более стойких результатов.

Важное значение имеет препарат для больных, получавших ранее интенсивную лучевую или химиотерапию, или при опухолях, резистентных к другим лекарственным средствам.

Способ применении и дозы. Блеомицин вводят внутривенно, внутрнмышечно, внутриплеврально или внутрибрюшинно. Количество инъекций может варьировать от 1—2 в неделю до ежедневного применения препарата. Лучше вводить антибиотик по 15 мг 3 раза в неделю или по 30 мг 2 раза в неделю. Общая курсовая доза блеомицина не должна превышать 0,3 г (300 мг). В случае необходимости проведения интенсивной терапии назначают ежедневные введения по 15 мг препарата в течение 10—15 дней. Повторный курс проводят через 1,5—2 месяца в меньших суточных и курсовых дозах.

При поддерживающем курсе химиотерапии следует вводить больным по 15 мг блеомицина один раз каждые 5—7 дней.

Побочное действие. В процессе лечения блеомицином у больных могут возникать явления общего и местного порядка. В основном это нарушения со стороны пищеварительного тракта, изменения со стороны кожи и ее придатков, аллергические проявления, а также изменения в легких. Диспептический синдром изредка проявляется в виде анорексии, тошноты, рвоты и диареи. Иногда возникает стоматит, воспаление слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта.

У некоторых больных к концу курса лечения антибиотиком могут появляться кожные реакции в виде эритемы, шелушения, гиперпигментации, гиперкератоза, изменения ногтей, алопеции. Дерматозы чаще наблюдаются в области ладоней и пальцев рук, на стопах, локтях и коже грудной клетки. При длительном применении на месте инъекции препарата могут отмечаться флебиты. Описаны и аллергические реакции, проявляющиеся в виде лихорадки, озноба, зудящей

сыпи, из общих явлений — головная боль, повышение температуры в день введения препарата, заторможенность.

Наиболее серьезное осложнение при длительном применении препарата — лекарственные интерстициальные пневмониты, иногда переходящие в фиброз легкого. В случаях токсических проявлений необходимо снизить суточную дозу блеомицина либо временно отменить его введение.

В отличие от большинства антибластических средств блеомицин не оказывает существенного токсического действия на кроветворение и не обладает иммунодепрессивным действием.

Противопоказания. Тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, легких и нервной системы, а также беременность.

Форма выпуска и хранение Блеомицин выпускается в ампулах, содержащих по 15 мг препарата. В упаковке по 10 ампул. Хранят в прохладном месте либо при комнатной температуре по списку Б.

Rp.: Bleomycini 0,015
D. t. d. № 30 in ampull.
S. Для инъекций по назначению врача.

БРУНЕОМИЦИН — BRUNEOMYCINUM

Синонимы: антибиотик № 471, руфохромомицин, стрептонигрин, Bruneomycin, Rufochromomycinum, Streptonigrin.

Брунеомицин получен в Институте по изысканию новых антибиотиков АМН СССР из культуры Streptomyces albus subsp. bruneomycini и Streptomyces echinatus. Он идентичен американскому стрептонигрину и французскому руфохромомицину. Брунеомицин по химическому строению является кислотой, практически нерастворимой в воде. Поэтому как в клинике, так и в эксперименте используют натриевую соль антибиотика, которая представляет собой кристаллическую пористую массу темно-коричневого цвета, хорошо растворимую в воде, физиологическом растворе, растворах глюкозы и новокаина.

Брунеомицин

Этот антибиотик обладает очень высокой биологической, в том числе и противоопухолевой, активностью.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Параметры токсичности брунеомицина довольно высоки, а широта терапевтического действия небольшая. У животных при подкожном вве-

денни антибиотика образуются обширные инфильтраты, а иогда и некрозы, что должно служить предостережением от попадания его под кожу больных. При пероральном введении токсичность препарата значительно снижается, что указывает на хорошую всасываемость препарата в пищеварительном тракте. Хорошо всасывается антибиотик также из брюшной полости и подкожной клетчатки.

Кумулятивные свойства антибиотика при многократных введениях в МПД выражены относительно слабо и непродолжительно, в основном лишь при введении препарата с интервалом 24 ч. Со снижением дозы препарата и увеличением интервала между инъекциями кумуляция заметно ослабевает. Напротив, отмечается некоторое повышение резистентности к брунеомицину. Это обстоятельство следует учитывать и в клинике. По-видимому, у чувствительных к препарату больных и при введении его в бóльших дозах кумуляция будет выражена сильнее.

Брунеомицин даже в очень высоких дозах не оказывает существенного влияния на уровень артериального давления, амплитуду и частоту пульсовых колебаний и дыхательных движений у кошек. Реакция артериального давления на введение адреналина, ацетилхолина, гистамина и никотина при этом также заметно не изменяется. Ангибиотик не влияет на нервно-мышечную проводимость, элементы вегетативной нервной системы и гладкую мускулатуру кишечника, матки, сосудов. Как и другие противоопухолевые антибиотики, брунеомицин угнетает кроветворение, вызывая значительные лейкопению и тромбоцитопению, которые заметно усиливаются с увеличением дозы, позднее присоединяется также снижение числа эритроцитов. Лейкопения на первых порах обусловлена уменьшением содержания лимфоцитов, а затем и гранулоцитов периферической крови. Особенностью этого препарата является последействие, проявляющееся в том, что даже после прекращения его введения картина крови на протяжении 7—10 сут продолжает ухудшаться и лишь после этого происходит ее постепенная нормализация, причем количество тромбоцитов восстанавливается медленнее, чем количество лейкоцитов. Высказывается мнение, что брунеомицин оказывает непосредственное разрушающее действие на лейкоциты и особенно лимфоциты, так как удаление у животных надпочечников не меняет реакции крови, что исключает стрессорную его реакцию.

На фоне развития лейкопении и тромбоцитопении происходит обеднение клеточными элементами костного мозга. При этом подавляются ростки белой и красной крови и тромбоцитопоэз. Возможно, этим частично объясняется эффективость антибиотика при лечении полицитемии. Препарат обладает мутагенным действием, вызывает разрывы и перестройки хромосом.

Функциональная деятельность печени и почек под влиянием антибиотика существенно не изменяется даже при введении его в летальных, но не очень высоких дозах. Лишь после применения препарата в дозах, превышающих смертельную в несколько раз, в крови собак заметно повышается содержание мочевины крови, изменяются показатели тимоловой и бромсульфалеиновых проб, нарушаются процессы окислительного фосфорилирования и снижается содержание фосфатных макроэргов, что свидетельствует о поражении почек и печени.

Брунеомицин даже в небольших дозах обладает высокой лимфотропностью, вызывая у животных выраженную атрофию лимфоидной ткани в селезенке и особенно тимусе, однако при этом не подавляет иммуногенез. Несмотря на резкое уменьшение размеров тимуса и селезенки, антибиотик не снижает содержания иммунокомпетентных клеток, не задерживает образования гемагглютининов и гемолизинов, т. е. иммунокомпетентные клетки оказываются устойчивыми к пре-

парату. Не оказывает влияния брунеомицин также на перенос иммуиологической информации.

В то же время он заметно задерживает образование неполных антител, снижает интенсивность фагоцитоза макрофагами и несколько подавляет функцию ретикуло-эндотелиальной системы у кроликов.

Лимфотропность препарата проявляется на тимусе, селезенке и лимфатических узлах. Даже в субтоксических дозах он вызывает резкую атрофию этих органов, где наблюдаются разрушение фолликулов и почти полное исчезновение лимфоидных элементов, разрежение и малокровие красной пульпы селезенки. Лимфоузлы увеличиваются в размерах, переполняются кровью, выявляются лимфоциты в стадии дегенерации, митозы отсутствуют. Очаги кровоизлияния встречаются также в кишечнике. Период клеточной деструкции в тимусе более продолжителен, чем в селезенке.

Противоопухолевое действие брунеомицина доказано в эксперименте на широком спектре различных солидных и асцитных форм перевивных опухолей. Из плотных опухолей наиболее чувствительной оказалась лимфосаркома — штамм ЛИО-1 (88 % торможения роста), причем у 40 % животных опухоли полностью рассосались. Хороший эффект получен не только при внутривенном, но и при пероральном введении антибиотика (60 % торможения роста). Менее чувствительны к препарату оказались саркома 180 и рак преджелудка. Выраженный антибластический эффект получен также при таких асцитных формах опухолей, как карцинома Эрлиха, лимфаденозы НК/ЛИ и Фишера L-5178. Примечательно, что в случаях асцитных опухолей более отчетливый эффект выявлен при пероральном введении препаратов, так как антибиотик накапливается в асцитической жидкости в значительно бо́льших количествах (в 10—15 раз) и сохраняется дольше, чем после внутривенного введения. При солидных формах опухолей, напротив, содержание препарата в опухолях после внутривенного введения значительно выше (в 4—17 раз), а эффект более выражен, чем после перорального введения.

Противоопухолевый эффект брунеомицина заметно повышается при сочетании его с преднизолоном в высоких дозах и оливомицином.

Ценным свойством антибиотика является то, что он не обладает перекрестной устойчивостью с другими цитостатиками, и брунеоустойчивые штаммы опухолей полностью сохраняют свою чувствительность к другим препаратам различного строения и механизма действия. В то же время эта устойчивость относительна, так как опухолевые клетки, потерявшие чувствительность к этилениминам, частично теряют свою чувствительность и к брунеомицину. Поэтому при комбинированном лечении следует начинать с брунеомицина, а затем переходить к алкилатам и другим антибиотикам. Оказалось, что наиболее высокую активность препарат проявляет в отношении опухолей лимфоидного происхождения (лимфома, лимфосаркома, лимфаденозы).

Фармакокинетика и метаболизм. При попадании в организм брунеомицин очень быстро и интенсивно связывается с белками крови, белками асцитической жидкости и тканями органов. Поэтому при определении содержания препарата в тканях обычно выявляется лишь его свободная фракция. Связывание это носит обратимый характер.

После внутривенного применения антибиотика в летальной дозе он обнаруживается в крови кроликов на протяжении 1—2 ч в небольших концентрациях (6—14 мкг/мл), а после перорального введения содержание его в крови меньше, хотя циркулирует он более длительное время (3—24 ч).

При внутривенном введении крупным животным (собакам, кроликам) в терапевтических дозах обнаружить брунеомицин в крови

и органах обычно не удается. В течение суток он в небольших количествах может быть обнаружен во всех органах, кроме мозга, особенно — в почках н селезенке.

В то же время в опухолевой ткани брунеомнцин накапливается в больших количествах. Уже через 1—2 ч после внутривенного введения концентрация брунеомицина в солидных опухолях очень высока — в 4—17 раз выше, чем при пероральном введении. Через сутки следы препарата еще определяются в опухолевой ткани, хотя из крови он полностью исчезает уже спустя 5 ч. И наоборот, при асцитных формах опухолей высокое и длительное содержание препарата определяется в асцитической жидкости.

Основные пути выделения брунеомицина — моча и желчь, где обнаруживаются лишь очень незначнтельные (3 % введенной дозы в моче и 0,8—2 % желчи) концентрации препарата. По-видимому, экскреция его из организма происходит в виде продуктов метаболизма, биологически малоактивных.

Механизм действия. Брунеомицнн — быстродействующий избирательный ингибитор синтеза ДНК в клетках. Его высокая противоопухолевая активность объясняется прочным связыванием с ДНК, что приводит к угнетению ее репликации н ферментативной деградации ДНК. Характерно, что он индуцирует очень сильную деградацию ДНК, переводя 50—80 % ее в кислоторастворимую фракцию. В течение 1,5 ч он снижает содержание внутриклеточной ДНК на 70 %, причем необратимо, и отмывание клеток от антибиотика не изменяет скорости деградации ДНК, которая имеет в основном ферментативную природу. Столь прочная деградация ДНК индуцирует образование однотяжевых ее разрывов, и ДНК с такимн разрывами проявляет повышенную матричную активность в РНК-полимеразной реакции. Не исключена в этих условиях и некоторая стимуляция синтеза ДНК, носящая характерные черты репаративного синтеза.

При воздействии брунеомицина наблюдается также деградация РНК, которая начинается позднее и выражена значительно слабее. В опухолевых клетках брунеомицин обнаруживается главным образом в ядрах. Во фракции дезоксирибонуклеопротеида (ДНП) обнаруживается около половины общего количества антибиотика, связанного клеткой. Причем с ДНК связывается примерно в 50 раз больше препарата, чем с белком. Оказалось, что антибиотик не взаимодействует с очищенной ДНК, а предположительно предварительно активируется ферментными системами клетки. Даже в бесклеточных экстрактах брунеомицин способен ферментативно активироваться, и при этом он не только связывается с ДНК, но и дает характерные эффекты, наблюдаемые при действии антибиотика на целые клетки. Активированная форма крайне нестабильна.

Был выдвинут свободнорадикальный механизм действия брунеомицина. Оказалось, что супероксиддисмутаза или каталаза может ингибировать активность антибиотика, а генерация гидроксильных радикалов при восстановлении — окислении брунеомицина в присутствии ионов железа приводит к расщеплению дезоксирибозы ДНК. Считают, что компонентом молекулы антибиотика, ответственным за образование свободных радикалов и деградацию ДНК, является 7-амино-6-метокси-5,8-хинолинхинон, хотя это соединение имеет очень низкую противоопухолевую активность. В этой гипотезе имеется много неясного.

Показания к применению. Брунеомицин применяют при лимфогранулематозе, злокачественных неходжкинских лимфомах, лейкемической форме хронического лимфолейкоза, опухоли Вильмса и нейробластоме, устойчивой к другим противоопухолевым препаратам.

Особенностью лечебного действия является его эффективность не только при вовлечении в процесс при лимфогранулематозе периферических, средостенных и забрюшинных лимфоузлов, но и при органных проявлениях этого заболевания. Антибиотик проявляет эффект и при формах лимфогранулематоза, резистентных к лучевой терапии и другим препаратам. Имеются сведения об эффективности препарата при опухолях головного мозга — после проведенного курса лечения у больных отмечается улучшение электрической активности коры.

Нередко брунеомицин включают в схемы полихимиотерапии с винбластином, метотрексатом или циклофосфаном, применяя его в сниженных на 50—25 % дозах.

Способ применения и дозы. Брунеомицин вводят больным внутривенно или перорально. При внутривенном введении он более активен. Разовая доза для взрослых 200—400 мкг (100—200 мкг/м^2). Инъекции производят через 48 ч. Курсовая доза составляет 2000—4000 мкг (1000—2000 мкг/м^2). Разовая доза для детей 5—10 мкг/кг; вводят препарат 2 раза в неделю, на курс лечения расходуется 40—60 мкг/кг. Антибиотик следует вводить строго внутривенно; при попадании раствора под кожу возможно появление инфильтратов и даже некроза тканей.

Достоинством препарата является возможность его перорального применения. При ежедневном приеме внутрь в капсулах средняя суточная доза для взрослых составляет 300—400 мкг (200 мкг/м^2). Для поддерживающей длительной терапии применяют небольшие дозы антибиотика — 100—200 мкг 2—3 раза в неделю. Повторные курсы лечения антибиотиком проводят обычно через 1,5—2 месяца в сниженных дозах.

Побочное действие. При лечении брунеомицином у больных возможно развитие выраженной лейко- и тромбоцитопении, которые могут быть отсроченными и появляться через 1—2 недели после окончания курса химиотерапии. Иногда наблюдаются геморрагический диатез, диспептические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея, редко — боли в желудке), алопеция, гингивит, стоматит, нейродермит. В процессе лечения могут возникать аллергические сыпи, воспалительно-некротические очаги на месте инъекций, при попадании препарата под кожу — флебиты. Снижение дозы антибиотика дает возможность избежать многих побочных явлений.

Противопоказания. Противопоказаниями являются терминальные стадии болезни, выраженные лейко- и тромбоцитопении, связанные с предшествующей химио- или рентгенотерапией. Не следует назначать препарат при нарушении функции почек, алейкемических и сублейкемических формах лейкозов.

Форма выпуска и хранение. Для внутривенного введения брунеомицин выпускают во флаконах по 0,0005 г (500 мкг), а для приема внутрь — в желатиновых капсулах по 200 и 50 мкг (для детей). Хранить флаконы и капсулы антибиотика следует в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Bruneomycini 0,0005 г
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Rp.: Bruneomycini 0,0002 г
D. t. d. № 20 in caps. gelat.
S. По 1 капсуле 3 раза в день.

ВИНБЛАСТИН — VINBLASTINUM

Синонимы: розевин, NSC-49842, Veble, Velba, Velban, Velbe, Vinblastin, Vinblastine, Vinblastine sulfate, Vincaleucoblastin, Vincaleucoblastine, VLB, VR-8.

Винбластин представляет собой алкалоид, выделенный из растения барвинок розовый (Vinca rosea L.). Он содержится также в растении катарантус розовый (Catharantus roseus L). Vinca rosea ранее применялся в народной медицине в качестве средства для лечения диабета. При изучении этого растения было обнаружено, что экстракты его приводят к значительному снижению количества лейкоцитов

Винбластин

в крови. Это и послужило предпосылкой к применению его в онкологии. Из экстрактов растения было выделено активно действующее начало в кристаллическом виде — винкалейкобластин.

Успешно проведенные клинические испытания позволили американской фирме «Lilly» выпустить этот препарат под названием «велбен». В 1962 г. в Венгрии из барвинка розового был выделен по оригинальной технологии препарат, названный «винбластин».

Винбластин относится к индолиндолиновым алкалоидам и выпускается фармацевтической промышленностью ВР в виде соли сульфата.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Винбластин относится к довольно токсичным соединениям, под действием которого доминируют истощение костного мозга и развитие вторичных инфекций. Гастроинтерстинальные признаки интоксикации выражены слабее, чем при действии других цитостатиков. Наиболее характерными являются изменения количества лейкоцитов крови.

При введении винбластина в максимально переносимых дозах снижение общего количества лейкоцитов происходит уже в первые 6 ч, достигая минимума (до 1000 клеток) через 3—5 сут. С увеличением доз до сублетальных и даже летальных число лейкоцитов снижается в большей степени, вплоть до почти полного их исчезновения из крови. Затем происходит постепенное увеличение числа лейкоцитов, однако картина белой крови нормализуется лишь через месяц. Депрессия кроветворения затрагивает главным образом миелоидные элементы, и на

фоне исчезновения гранулоцитов в крови наблюдаются лишь отдельные лимфоциты. Восстановление картины крови начинается медленным появлением молодых клеток миелоидного ряда.

Непосредственно после введения препарата в полулетальной дозе отмечается также резкое уменьшение количества тромбоцитов крови (в 2—3 раза), которое в короткий срок достигает нормы и даже превышает ее. В опытах in vitro обнаружено, что в высоких дозах винбластин угнетает функциональную способность тромбоцитов, что при передозировке препарата у больных может послужить причиной развития тромбопатий.

Красная кровь не претерпевает существенных изменений. Незначительное снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов, достигающее нижних границ нормы, быстро (на 5-е сутки) сменяется их восстановлением.

Миелодепрессивное дозозависимое действие винбластина четко прослеживается также в костном мозге. Обеднение костного мозга миелоидными клеточными элементами начинается уже в первые часы после введения препарата: уменьшается количество зрелых клеток, выявляются признаки задержки их созревания. Затем на препарат реагируют миелоциты и миелобласты. Во время кризиса встречаются лишь отдельные тени миелоцитов, единичные лимфоциты, остеобласты, ядерные эритроциты. Восстановительные процессы в костном мозге начинаются с появления лимфоцитов, после чего усиливается выработка миелобластов и миелоцитов, но еще отмечаются признаки торможения созревания и дифференцировки форменных элементов.

Со стороны эритропоэза наблюдается лишь умеренное уменьшение числа молодых его форм. В мегалобластах встречается обилие митотических форм без особых тяжелых повреждений в них. Содержание мегакариоцитов не изменяется, а в восстановительной фазе — даже увеличивается.

Повреждение клеток лимфоцитарного ряда незначительное, отмечается лишь умеренное уменьшение их количества.

Выраженное разрушение миелоидных элементов происходит у животных даже при введении небольших терапевтических доз препарата.

При абсолютно летальных дозах винбластина животные погибают на фоне развития панмиелофтиза и агранулоцитоза с признаками раннего и полного торможении созревания клеточных элементов, что свидетельствует о разрушении препаратом не только молодых, но и зрелых клеток.

Винбластин проявляет также кратковременное лимфотропное действие, так как вызывает в высоких дозах распад клеточных элементов в лимфатических узлах и селезенке, которая опустошается и гиперемизируется. Распавшиеся клеточные элементы накапливаются в ретикуло-эндотелиальной системе. В яичках изменения умеренные. Незначительные изменения выявляются в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и исчезают уже через 3—5 сут.

Нежелательным побочным эффектом винбластина у животных является частое развитие пневмоний, что связывают с ослаблением защитных сил организма.

Винбластин в МПД проявляет слабое иммунодепрессивное действие. Подавление пролиферации клеток в лимфоидных органах сопровождается торможением антителообразования в регионарных лимфатических узлах и резким угнетением его в селезенке.

Важно, что у винбластина отсутствует перекрестная резистентность к другим цитостатикам, в частности к алкилатам.

Противоопухолевое действие винбластина обнаружено на различных по природе и строению моделях трансплантированных опу-

холей и лейкозов грызунов, а также на индуцированных новообразованиях.

Оказалось, что асцитные формы опухолей при внутрибрюшинной аппликации более чувствительны к препарату, чем другие солидные опухоли или солидные формы тех же опухолей. Наибольший антибластический эффект обнаружен при асцитных формах карциномы Эрлиха, довольно устойчивой к химиотерапии, и лимфоме NK/Ly. При внутрибрюшинном введении препарата в оптимальной дозе отмечается почти, а в более высокой дозе — полное подавление роста. Менее выраженное противоопухолевое действие (торможение роста на 40—80 %) оказал препарат при солидных формах сарком Крокера и ENG мышей, аденокарциноме РСМ, карциноме Герена и карциносаркоме Уокера, а также саркоме Иошида крыс и острой хлоролейкемии Шея. При спонтанной лимфоидной лейкемии и карциноме 755 крыс эффект был незначительным.

При внутривенной перевивке опухоли Герена крысам и карциномы УХ-2 кроликам винбластин приводит к задержке развития метастазов и значительному (в 3 — 4 раза) увеличению продолжительности жизни животных.

В чувствительных к препарату опухолях уже через 3—6 ч после его введения отмечается отчетливое нарушение процессов деления клеток, которое держится довольно длительное время, что выгодно отличает винбластин от других алкалоидов растительного происхождения. Суть цитологических изменений в опухолевых клетках сводится к своеобразной агрегации хромосом.

Глубокие цитологические изменения вызывает винбластин в папиллярных частях дифференцированных опухолей кожи, вызванных метилхолантреном, в то время как алкилирующие соединения в этих участках опухоли приводят к незначительным изменениям.

Цитотоксическое действие препарата выявлено также на культурах опухолевых клеток саркомы Крокера и Hela и фибробластах сердца куриного эмбриона. В небольшой концентрации препарат, добавленный к культуральной жидкости, вызывает нарушения деления клеток и блокирует митотическую деятельность, а в более высоких дозах вызывает в клетках дистрофические и дегенеративные изменения. Уже через 24—48 ч после введения препарата в асцитных клетках опухоли Эрлиха и лимфомы NK/LY возникают специфические патологические митозы, количество которых на 2—3-е сутки может достигать 70—80%. Число опухолевых клеток при этом значительно уменьшается, а оставшиеся представлены гигантскими многоядерными клетками. При этом снижается активность щелочной фосфатазы, тогда как активность кислой фосфатазы и дегидрогеназы янтарной кислоты не изменяется.

Ультраструктурные нарушения происходят прежде всего в ядре опухолевой клетки и выявляются уже через 3—6 ч, а спустя 48 и 72 ч обнаруживаются клеточные тяжи, содержащие вакуоли и эозинофильные жировые капли.

Фармакокинетика. После однократного внутривенного введения собакам меченого ^3H-винбластина он очень короткое время циркулирует в крови и быстро проникает в ткани, постепенно связываясь с белками. Обнаружено отчетливое сродство препарата к альбуминам, α- и β-глобулинам. Освобождение плазмы крови от препарата носит двухфазный характер: первая фаза обусловлена проникновением его в ткани с периодом полувыведения 17—30 мин, вторая — 3,5 ч. С белками плазмы связывается 28,6—79,1 % общей радиоактивности винбластина. Внутриклеточная концентрация метки в лейкоцитах бывает в 2,5 и даже более чем в 10 раз выше, чем в окружающей плазме. Вто-

рая фаза очистки крови может быть связана с выходом радиоактивной метки из лейкоцитов или глобулинов плазмы. Выводится винбластин из организма почти полностью в неизмененном виде, что может свидетельствовать об отсутствии его метаболизирования. Причем основная масса неизмененного препарата выводится с калом, в меньшей степени — с мочой. Так, на 9-е сутки после введения препарата с фекалиями выводится 30—36 % радиоактивной метки, а с мочой — 12—17 %. Соотношение радиоактивности в желчи и плазме варьирует от 7,3 до 56,9 %.

Такой двухфазный характер выведения препарата из плазмы наблюдается и у больных с запущенными формами опухолей с периодами полувыведения 4,24—4,78 мин и 3—3,25 ч. Винбластин быстро элиминируется из крови и, связываясь с белками, локализуется в органах и тканях, в том числе в опухоли. Связывание радиоактивной метки с форменными элементами крови в убывающей последовательности — в плазме, тромбоцитах, эритроцитах и лейкоцитах — существенно не влияет на этот процесс. Имеются отличия в выведении меченого препарата у людей по сравнению с животными: у людей с мочой выводится больше радиоактивных продуктов винбластина, чем у собак, и особенно у грызунов. Так, через 3 сут в моче обнаруживается более 40 %, а в фекалиях — 25 % радиоактивной метки от общей дозы. В моче неизмененного препарата больше (до 10 %), чем в кале (0,6 %).

Механизм действия. Винбластин является антимитотическим веществом и вызывает торможение деления клеток. Подобно колхамину он избирательно блокирует митоз на стадии метафазы. Уже через несколько часов после воздействия препарата в профазе обнаруживается грубая хроматинная структура ядер опухолевых клеток, а в метафазе появляются множественные патологические митозы с беспорядочным разбрасыванием хромосом, которое может затем сменяться их агрегацией. Все это приводит к появлению большого количества увеличенных в размерах гигантских многоядерных клеток. О чувствительности активно пролиферирующих клеток костного мозга и лимфатических узлов к препарату свидетельствуют результаты, полученные при однократном введении винбластина мышам линии SJL/J, пораженных лимфогранулематозом. Оказалось, что клеточные элементы костного мозга повреждаются не только в фазе митоза, но и в фазах, предшествующих митозу. Клетки лимфатических узлов повреждаются в интерфазе, что проявляется замедлением прохождения их по митотическому циклу и уменьшением выхода делящихся клеток в митоз. Задержка клеток в интерфазе длительна (не менее 48 ч). Винбластин, блокируя клеточный цикл в метафазе, не нарушает in vivo синтез ДНК и в отличие от процессов in vitro он ингибирует также синтез РНК и процессы полимеризации белка микротрубочек тубулина.

Дегенеративные изменения выявляются также в митохондриальном аппарате клеток, что свидетельствует о возможности нарушения энергетического обмена. В биохимическом аспекте винбластин влияет главным образом на утилизацию глутаминовой кислоты и аргинина и определенным образом действует на обмен пролина, глутамина и триптофана. Он не тормозит утилизацию клетками аденина, но усиливает отдачу гипоксантина.

Показания к применению. Винбластин рекомендуется применять при генерализованных формах лимфогранулематоза с выраженными явлениями интоксикации, а также хорионэпителиоме матки, злокачественных неходжкинских лимфомах, нейробластоме. При хорионэпителиоме матки с помощью винбластина можно достигнуть регрессии опухоли у 90 % больных. Считают, что по эффективности он не уступает дактиномицину. Хороший терапевтический эффект отмечается

и при лимфогранулематозе — у трети больных наступает полная, но непродолжительная ремиссия.

Винбластин широко используется как синхронизатор в составе различных схем полихимиотерапии при саркоме мягких тканей, опухолях яичка, раке молочной железы и др.

Способ применения и дозы. Винбластин вводят внутривенно один раз в неделю или раз в две недели. Лечение начинают с дозы 5 мг (0,1 мг/кг массы), а при необходимости и показаниях дозу увеличивают до 15—20 мг (но не более) на взрослого больного. Препарат может применяться также длительно в суточной дозе 10 мг один раз в 10 дней. Средняя курсовая доза винбластина составляет 100 мг (0,1 г), но ее следует индивидуализировать. Внутримышечное или подкожное введение препарата противопоказано. Не рекомендуется применять винбластин ежедневно малыми дозами, поскольку при этом возможно появление конвульсий, постоянных или временных неврологических расстройств.

Побочное действие. В период лечения больных винбластином могут возникнуть слабость, желудочно-кишечные расстройства в виде тошноты, рвоты, болей в животе, стоматита, диареи; миелодепрессия, умеренная и обратимая лейкопения, реже — тромбоцитопения. При передозировке иногда наблюдается нейротоксичность (слабые парестезии, крапивница, атаксия, боли в животе, антония кишечника). В день инъекции препарата может повышаться температура, появляться головная боль. При попадании препарата под кожу возникают воспаление, флебиты. Изредка бывает алопеция.

Противопоказания. Противопоказаниями являются тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, лейкопения.

Форма выпуска и хранение. Препарат выпускают в ампулах или флаконах, содержащих по 0,005 г (5 мг) лиофилизированного сульфата винбластина в комплексе с растворителем (Венгрия). Сохраняют препарат в темном, прохладном месте по списку А. В СССР выпущен и применяется препарат под названием «розевин».

Rp.: Vinblastini 0,005
D. t. d. № 25 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Препарат производится фармацевтической промышленностью Венгрии, Англии и США.

ВИНКРИСТИН — VINCRISTINUM

Синонимы: LCR, Leucocristine, Leurocristine, NSC-67574 Oncovin, VCR, Vincristin, Vincristine, Vincristine sulfate, Vincrisul.

Винкристин — алкалоид, содержащийся в растении барвинок розовый (Vinca rosea L.). По химическому строению он очень близок винбластину.

Препарат выделен, разработан, изучен и изготавливается в ВР. Представляет собой белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в физиологических растворителях. Водные растворы препарата слабоустойчивы, поэтому растворяют его обычно перед самым введением. Растворенный препарат сохраняет активность на протяжении 10—14 сут.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Винкристин — препарат с довольно высокой токсичностью, превосходящей параметры токсичности близкого по природе, структуре и механизму действия винбластина. В отличие от других цитостатиков вин-

кристин не проявляет выраженной миелодепрессии. Лишь при введении препарата в высоких летальных дозах отмечается развитие лейкопении и тромбоцитопении.

Общетоксическое действие препарата проявляется у животных в адинамии, диарее, дизурии, алопеции, а также нарушении равновесия, возникновении мышечных подергиваний и судорог, что свидетельствует об изменениях в нервной системе. В суммарной дозе, вызывающей общетоксический эффект у животных, винкристин обусловливает морфологические изменения во всех структурах стенки тонкой кишки с преобладанием деструктивных процессов в эпителии крипт, необратимо ингибирует пролиферацию клеток в стадии метафазы.

Винкристин

В нервно-мышечном и сосудистом аппарате органа преобладают экссудативно-дистрофические изменения. Наиболее выраженные нарушения наблюдаются в глиальных клетках и нейронах интрамуральных нервных сплетений.

Деструктивные процессы в эпителиальном пласте кишечника сопровождаются изменением ферментативной активности мембранного пищеварения: не определяется активность лактазы, снижается активность сахарозы, происходит накопление щелочной фосфатазы в цитозоле энтероцитов ворсинок.

Существенных нарушений функции печени препарат в эксперименте не вызывает, за исключением уменьшения содержания альбуминов крови. Со стороны почек отмечаются снижение диуреза и соответственно концентрирование мочи, уменьшение содержания натрия. В высоких дозах препарат проявляет тератогенное действие и эмбриотоксичность.

Иммунодепрессивный эффект выражен слабо.

Винкристин обладает местно-раздражающим действием — при попадании под кожу или на слизистые оболочки вызывает воспаление, отек тканей, на коже — возникновение некротических язв. При многократном внутривенном введении препарата у животных могут развиваться флебиты, уплотнения вен.

Фармакокинетика и метаболизм. В условиях in vitro показано, что меченый ^3H-винкристин очень быстро (уже через 30—40 с) проникает в лейкозные клетки штамма Р-388. Это включение радиоактивной метки осуществляется по механизму активного транспорта, так как он в значительной мере зависит от температуры среды и может ингибироваться метаболическими ядами и структурными аналогами. За-

тем постепенно препарат связывается с белками, причем накопление общего и связанного препарата чувствительными лейкозными клетками происходит быстрее, чем резистентными. Винбластин проявляет значительное сродство к связыванию с альбуминами, α- и β-глобулинами крови.

Винкристин практически не метаболизируется и выделяется из организма преимущественно с калом. С мочой элиминируется незначительное количество препарата.

Механизм действия. Винкристин обладает цитостатической активностью и по механизму действия очень сходен с винбластином. Он вызывает в опухолевых клетках обратимый митотический блок. В тканевой культуре опухолевых клеток in vitro препарат оказывает на митозы синхронизирующее действие, а также блокирует их за счет связывания с цитоплазматическими предшественниками митотического веретена. Предполагается также, что цитотоксичность винкристина обусловлена его действием на мембраны опухолевых клеток в фазе G_1 митотического цикла.

Показания к применению. Винкристин применяют главным образом в комбинированном лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, в том числе при развитии устойчивости к другим лекарственным препаратам, при неходжкинских лимфомах, лимфогранулематозе, а также при раке молочной железы, опухоли Вильмса, саркомах мягких тканей, саркоме Юинга, нейробластоме, меланоме.

Особенно выраженный лечебный эффект отмечается при острой лимфобластном лейкозе у детей — полные клинико-гематологические ремиссии достигаются у половины больных, а при сочетании винкристина с кортикостероидами эффективность повышается до 90 %.

При неходжкинских злокачественных лимфомах винкристин чаще включается в различные схемы полихимиотерапии: с циклофосфаном, преднизолоном (схема CVP), с циклофосфаном, адриамицином и преднизолоном (схема CAOP), с блеомицином, адриамицином, циклофосфаном и преднизолоном (схема BACOP). При лимфогранулематозе и других видах опухолей, особенно у детей, препарат также включается в состав различных комбинаций.

Имеются сведения о возможности лечения винкристином идиопатической тромбопенической пурпуры.

Способ применения и дозы. Винкристин вводят больным внутривенно один раз в неделю в постепенно возрастающих дозах, начиная с 0,03—0,05 мг/кг, затем в следующие недели дозу препарата увеличивают до 0,075, 0,1, 0,125 мг/кг, но не более 0,15 мг/кг. При достижении ремиссии по мере необходимости назначают поддерживающие дозы препарата — один раз в неделю по 0,05—0,075 мг/кг. Так как препарат чаще используют в схемах полихимиотерапии, обычно назначают сравнительно небольшие дозы винкристина порядка 1,4 мг/м^2 (около 2 мг на больного) один раз в неделю.

Побочное действие. Одним из основных лимитирующих факторов в период химиотерапии винкристином является нейротоксичность. У больных, особенно в случае применения высоких доз препарата, могут возникать парестезии, онемение конечностей, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, атаксия, арефлексия, мышечная слабость. Иногда появляются тошнота, рвота, потеря аппетита, в редких случаях — умеренная лейкопения, алопеция. При попадании препарата под кожу возникают болезненные очаги воспаления вплоть до развития некротических язв. При многократных инъекциях возможно развитие флебитов. Имеются сведения о возникновении у больных сердечно-сосудистых расстройств.

Осложнения со стороны нервной системы чаще бывают отсроченными. Нейротоксичность иногда связывают с возникающей в процессе лечения гипонатриемией, снижением диуреза, повышением концентрации мочи, а также холестазом.

Противопоказания. Винкристин не рекомендуется применять у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, при нарушении сердечной деятельности, высокой лабильности нервной системы, а также у беременных женщин.

Форма выпуска и хранение. Винкристин выпускают в лиофилизированном виде в ампулах, содержащих по 0,0005 или 0,001 г (0,5 или 1 мг) кристаллического вещества в комплексе с ампулами растворителя. При соблюдении условий хранения препарат в растворенном виде не теряет активности в течение двух недель. Препарат хранят в защищенном от света прохладном месте по списку А. Препарат производят в Венгерской Республике, Англии и США.

Rp.: Vincristinum lyophilisati 0,0005
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ГЕКСАФОСФАМИД — HEXAPHOSPHAMIDUM

Гексафосфамид — оригинальный отечественный препарат, относится к группе производных этиленимина, в частности диэтилентриамидов тиофосфорной кислоты, содержащих остатки алициклических аминов, и по химическому строению является N-циклогексил — N′, N′, N″, N″-диэтилентриамидом тиофосфорной кислоты. Он представляет собой белый кристаллический порошок, чувствительный к свету, практически нерастворим в воде, труднорастворим в спирте и ацетоне, не гигроскопичен.

C_6H_{11}–NH–P(=S)[N(CH_2–CH_2)]$_2$

Гексафосфамид

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Гексафосфамид отличается относительно малой токсичностью. В параметрах токсичности имеют значение вид и линия животных, способ и режим введения препарата. Непосредственно после введения препарата в токсических дозах симптомы острой интоксикации у животных отсутствуют. Они проявляются лишь через 2—7 сут, постепенно усиливаясь. Обычно при этом преобладают симптомы угнетения центральной нервной системы в виде адинамии, вялости, заторможенности реакций на раздражение. У животных отмечаются потеря аппетита и уменьшение массы тела. Возбуждения нервной системы не наблюдается после применения сверхлетальных или минимально летальных доз. Наиболее характерным в интоксикации гексафосфамидом является угнетение кроветворения, в частности его выраженное миелодепрессивное действие, степень которого зависит от дозы препарата. В летальной дозе у крыс препарат приводит к глубокому в (7—15 раз) снижению

абсолютного количества гранулоцитов, которое даже через 3 недели не достигает исходного уровня, тогда как в сублетальной дозе содержание нейтрофильных лейкоцитов уменьшается лишь в 1,5—2 раза, а восстановление наступает уже через 2 недели.

В МПД гексафосфамид вызывает у животных постепенное, но незначительное и кратковременное угнетение гемопоэза, который быстро восстанавливается. Характерное влияние препарата на миелопоэз и в этих случаях сохраняется, тогда как на лимфопоэз препарат действует слабо. В высоких дозах отмечено и некоторое последействие препарата на лейкопоэз, так как общее содержание лейкоцитов продолжает обычно снижаться после отмены препарата. Не обнаружено существенных изменений в содержании гемоглобина и эритроцитов. Миелодепрессия под действием гексафосфамида в летальных дозах обнаруживается также в костном мозге: уменьшается число ядросодержащих элементов, преимущественно за счет более зрелых форм гранулоцитов, тормозится процесс их созревания. Увеличивается относительное содержание эритробластов. У кроликов на фоне резкого снижения числа миелокариоцитов появляется большое количество молодых форм промиелоцитов и миелоцитов с резкой базофилией цитоплазмы. В крови обнаруживаются молодые формы клеток: гемоцитобласты — 0,5 %, миелобласты — 3, промиелоциты — 4,5, миелоциты — 15, юные — 2,5, палочкоядерные — 8 %. При меньших дозах изменения гемограммы и миелограммы кроликов менее выражены и нестойки.

Гексафосфамид в токсических дозах вызывает глубокие изменения гемопоэза, а при МПД нарушения кроветворения носят умеренный, обратимый характер и сменяются полной регенерацией.

После введения препарата в токсических дозах выявляются изменения функций пищеварительного тракта — анорексия, поносы. Нарушений функций сердца и легких не отмечается.

Морфологические изменения в органах обнаруживаются при применении гексафосфамида в летальных и сублетальных дозах. Наиболее характерным признаком токсичности является стаз в органах, полнокровие сосудов, диапедез и образование очагов кровоизлияния. В надпочечниках наблюдается набухание клеток пучковой зоны. Множественные точечные и диффузные кровоизлияния определяются по ходу толстого и тонкого кишечника и в слизистой желудка, а также наблюдается угнетение митотической активности в криптах кишечника.

В МПД препарат при однократном и многократном введении не вызывает сколько-нибудь значительных морфологических изменений в органах, в том числе в пищеварительном тракте. Поведение и активность животных, их аппетит не нарушаются. Гексафосфамид не оказывает холинэргического действия, не изменяет температуру тела.

Все это свидетельствует о том, что в терапевтических дозах препарат не оказывает токсического действия и не вызывает значительных и необратимых повреждений в жизненно важных органах. Незначительные нарушения отмечаются лишь со стороны пищеварительного тракта.

В эксперименте гексафосфамид проявляет высокую противолейкозную и противоопухолевую активность. При начале лечения через 24 ч препарат вызывает полную регрессию подкожно перевитого лейкоза Швеца крыс с исчезновением лейкозных изменений в органах, костном мозге, крови, улучшением состава красной крови и повышением концентрации гемоглобина. Эффект химиотерапии стойкий, рецидива лейкозного процесса не наблюдается в течение 3—6 месяцев. В оптимальных дозах 10 и 30 мг/кг гексафосфамид у крыс с лейкозом Швеца при начале лечения на 5-е сутки после перевивки приводит к 100 %-му излечению животных. При начале введения препарата в бо-

лее поздние сроки (на 7—11-е сутки) продолжительность жизни животных увеличивается более чем в 2,5 раза

Выраженный эффект получен при остром лейкозе L-1210 у мышей, продолжительность жизни которых увеличивается на 62 %, а количество лейкоцитов и бластных клеток в периферической крови и костном мозге значительно снижается, уменьшается лейкозная инфильтрация внутренних органов. Препарат вызывает полное торможение роста подкожно перевитой лейкозной опухоли штамма La у мышей, снижение массы селезенки в 3 раза, увеличение продолжительности жизни на 96 %. При асцитном варианте лейкоза La продолжительность жизни увеличивалась на 150 %, а при лейкозе LeL (асцитная форма) — на 37 %. Гексафосфамид оказывает ингибирующее действие на развитие лейкозных процессов при штамме ЦОЛИПК №8—на 71%, ЦОЛИПК № 30 — на 79 %.

Обнаружено также отчетливое противоопухолевое действие препарата. Саркому Йенсена крыс он тормозит на 96—99 %, а устойчивый к химиотерапии штамм саркомы 180 — на 59 %.

Показания к применению. Высокая активность гексафосфамида подтверждена и у больных хроническим миелолейкозом. Лечению препаратом подлежат лейкемические и сублейкемические формы заболевания, особенно при наличии высокого лейкоцитоза и выраженной гепато- и спленомегалии. Он может с успехом применяться при обострениях хронического миелолейкоза в качестве первого лечебного средства и после предыдущей терапии другими цитостатическими препаратами. При лимфолейкозе, лимфогранулематозе и эритремии препарат не проявляет достаточной эффективности. При пероральном применении в оптимальных суточных дозах 10—40 мг и курсовой дозе от 240 до 2000 мг он обычно хорошо переносится больными. Выраженный терапевтический эффект удается достичь в 79,3 % случаев при длительном непрерывном лечении в течение 3—6, а иногда и более месяцев. Со стороны лимфопоэза существенных изменений нет, а показатели красной крови к окончанию курса лечения зачастую даже улучшаются. Содержание тромбоцитов изменяется индивидуально. Длительность клинико-гематологической ремиссии в среднем 6—12 месяцев. Применение поддерживающего лечения (по 10—20 мг препарата в день 1—2 раза в 7—10 дней) может продлить ремиссии до 43—56 месяцев.

Гексафосфамид не обладает перекрестной резистентностью и оказался эффективным при опухолях, устойчивых к другим цитостатикам.

Способ применения и дозы. Гексафосфамид применяют перорально. Обычно суточная доза препарата для взрослых составляет 20 мг. При лейкоцитозе, не превышающем 100 · 10^9 /л клеток, лечение начинают с 10 мг препарата ежедневно, а при отсутствии лейкопенического эффекта дозу можно повысить до 20 мг. Обычно лечебное действие препарата наступает через 1—3 недели. В случае отсутствия эффекта через 2—3 недели доза препарата может быть увеличена в отдельных случаях до 40—80 мг. Курс лечения и курсовые дозы гексафосфамида весьма вариабельны и определяются выраженностью клинического эффекта и гематологической ремиссии.

При снижении числа лейкоцитов крови до 20—30 · 10^9/л прием препарата следует прекратить, так как последействие продолжается в течение двух недель после отмены.

В случаях быстрого снижения количества лейкоцитов крови интервалы между отдельными приемами увеличивают до 3—7 дней. При выявлении тенденции к повышению числа лейкоцитов целесообразно проводить поддерживающее лечение гексафосфамидом в дозе 20 мг 1 раз в 5—7—10 дней в зависимости от показателей крови.

Побочное действие. Из побочных эффектов основным является угнетение костномозгового кроветворения. Чаще всего возникает лейко- и реже — тромбоцитопения. Иногда отмечается кумуляция токсического действия, поэтому прекращать лечение следует при снижении числа лейкоцитов до сублейкемических цифр. Иногда в первые дни лечения отмечаются тошнота и неприятные ощущения в области желудка, в единичных случаях — аллергический дерматит, нестойкое нарушение функции печени.

Противопоказания. Не рекомендуется применять препарат в терминальных стадиях миелолейкоза и при бластных кризах, при сублейкемических формах лейкоза с числом лейкоцитов ниже $30 \cdot 10^9$ /л при наличии выраженной тромбоцитопении, а также сопутствующих тяжелых заболеваниях (активный туберкулез, паренхиматозный гепатит, нефрит).

Форма выпуска и хранение. Гексафосфамид выпускается в таблетках белого цвета со слабым своеобразным запахом и горьковатым вкусом, содержащих 0,01 г препарата. Хранить его следует в защищенном от света месте при комнатной температуре.

Rp.: Hexaphosphamidi 0,01
D. t. d. № 100 in tabul.
S. По 1 таблетке 2 раза в день после еды.

ГИДРОКСИМОЧЕВИНА — HYDROXYUREA

Синонимы: биосупрессин, Biosupressin, S-HU, Hydrea, NSC-32065; Ured, Hydroxy-.

По химическому строению гидроксимочевина принадлежит к гидроксиламинам и является производным мочевины. На основании характера действия и механизма биохимических превращений в организме препарат скорее можно причислить к антиметаболитам. По структуре он является N-карбаминоилгидроксиламином.

$$H_2N{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}NH{-}OH$$

Это бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде и спирте. Относительно стабилен, а в растворах происходит таутомеризация: $H_2NCNHOH \rightarrow H_2L - \underset{\underset{\displaystyle H}{|}}{C} = NOH$.

Производится гидроксимочевина за рубежом.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Гидроксимочевина относится к относительно малотоксичным препаратам, обладающим видовой чувствительностью. Мелкие животные (грызуны) менее чувствительны к ней, бо́льшей чувствительностью обладают более крупные животные, например кролики и собаки.

По фармакологическим характеристикам препарат мало отличается от других цитостатиков. Прежде всего, гидроксимочевина в высоких дозах оказывает токсическое действие на активно пролиферирующие кроветворные клетки. Под влиянием препарата отмечается снижение общего числа лейкоцитов крови, степень которого зависит от примененной дозы. Лейкопения обусловлена уменьшением преимущественно количества лимфоцитов. При этом заметные сдвиги происходят и в костном мозге, где наблюдается снижение его клеточности, а также качественные изменения в хромосомном аппарате клеток крови в виде аберраций, мегалобластоза клеток. Однократное введение препарата мышам в дозе 10 мг/кг оказывает очень слабое влияние на клеточность костного мозга, а в дозах 500 и 1000 мг/кг — клеточность уменьшается более, чем на 50 %. При этом уже через сутки после

воздействия препаратом значительно повышается фракция клеток в S фазе митотического цикла и задерживается прохождение их по циклу. Пролиферативный ответ полипотентных стволовых клеток зависит от интенсивности повреждения гемопоэтической ткани и от положения клеток в цикле. Особенностью гидроксимочевины является то, что после частичного повреждения популяция клеток костного мозга быстро регенерирует с повышенной степенью пролиферации. После введения препарата в LD_{50} редукция колониеобразующих кроветворных клеток может достигать более 90 %.

Длительное введение препарата животным в дозах, экстраполированных к лечебным дозировкам у человека, вызывает довольно широкие фазовые колебания содержания колониеобразующих клеток с периодическими их снижениями и подъемами.

В терапевтических дозах препарат не оказывает влияния на эритропоэз и не ингибирует глютатион-редуктазную активность эритроцитов. В однократной токсической дозе LD_{50} препарат приводит к атрофии лимфоидной ткани фолликулов селезенки, яичек и крипт тонкого кишечника, замедляет рост животных.

При многократном ежедневном применении препарата в высокой дозе 200 мг в печени наблюдается значительное повышение активности кислой фосфатазы и обеих трансаминаз, снижение содержания гликогена и липидов. Активность ферментов в поджелудочной железе и почках, напротив, снижается. Данные электронной микроскопии свидетельствуют о появлении вторичных лизосом в печени, почках и поджелудочной железе. Явления эти обратимы, восстановление нормальной структуры тканей происходит довольно быстро. Высокая обратимость токсического действия гидроксимочевины делает ее хорошим синхронизатором клеточных делений, что используется в эксперименте и клинике.

В эксперименте на культуре клеток человеческой хорионкарциномы обнаружено, что гидроксимочевина в дозах, вызывающих ингибирование синтеза ДНК, приводит к значительному повышению продукции хорионического гонадотропина.

Препарат в высоких дозах проявляет умеренно выраженное и обратимое иммунодепрессивное действие. Тератогенные свойства выражены нерезко, а канцерогенным действием он не обладает.

Антибластическая активность гидроксимочевины обнаружена в эксперименте на различных моделях злокачественных опухолей и лейкозов. Выраженный противоопухолевый эффект обнаружен при солидных опухолях у животных с карциномой Уокера, гепатомой Новикова, вирустрансформированной саркомой Рауса, нейриномой крыс, а также с саркомой 180, злокачественными лимфомами, карциномой легких Льюиса и раком легкого Мадисона 109, раком кишечника, раком молочной железы у мышей. Химиочувствительными к препарату оказались опухоли мозга — глиосаркома крыс и глиома мышей, что свидетельствует о прохождении его через гематоэнцефалический барьер. У животных с асцитными вариантами опухолей — лимфосаркомой NKLy и карциномой Эрлиха препарат приводит к заметному увеличению продолжительности жизни животных.

Противолейкозные свойства гидроксимочевины обнаружены при лейкемии L-1210, лейкозе Дальтона, вирусиндуцированной миелоидной лейкемии Раушера, базофильной лейкемии собак.

Цитотоксичность препарата доказана при изучении механизма его противоопухолевого действия и кинетики роста клеток в культуре опухолей и лейкозов животных и человека. При этом выявлена высокая избирательность его действия на малигнизированные ткани по сравнению с культурой нормальных клеток и тканей.

Данные морфологических исследований опухолей после воздействия гидроксимочевины свидетельствуют о том, что наиболее ранние и глубокие повреждения отмечаются в ядерной фракции клеток (происходит сморщивание ядер — кариопикиоз, а затем распад клеточного ядра и распылеиие зерен хроматина — кариорексис). Обнаружено, что опухолевые и лейкозные клетки в экспоненциальной стадии роста значительно более чувствительны к препарату, чем в стадии покоя. Это касается и активно пролиферирующих нормальных клеток.

Фармакокинетика и метаболизм. После перорального введения человеку гидроксимочевина быстро всасывается из пищеварительного тракта, достигая максимальной концентрации в крови через 2 ч. В кровеносном русле препарат циркулирует на протяжении 6 ч, после чего обнаружить его в крови не удается. Затем происходит поглощение препарата тканями, в том числе опухолевыми и лейкозными клетками, и постепенное выведение из организма почками. За 12 ч в моче обнаруживается около 80 % препарата. В отличие от многих других цитотоксических веществ гидроксимочевина проникает через гематоэнцефалический барьер.

Известно, что в метаболизме опухолевых и активно делящихся нормальных клеток железосодержащий фермент рибонуклеотидредуктаза занимает стратегическое положение,так как катализирует восстаиовление пурин- и пиримидинрибонуклеотидов в их дезоксипроизводные. Этот фермент состоит из нескольких субъединиц, и катализируемые им реакции идут в две ступени. Сначала происходит восстановление серосодержащего белка тиоредоксина за счет водорода никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ·Н), а затем восстановление рибозы рибонуклеозиддифосфата тиоредоксином — SH_2. Угнетение гидроксимочевиной активности этого фермента связано с инактивацией субъединицы, участвующей во второй ступени реакции. Предполагается, что механизм угнетения обусловлен образованием комплекса препарата с ионом железа, входящего в состав фермента. При добавлении в систему Fe^{++} метаболический блок частично снимается. В то же время дезоксирибозиды ие снимают угнетения синтеза ДНК, вызванного гидроксимочевиной, что свидетельствует о существовании кроме рибонуклеогидредуктазы других метаболических блоков.

Гидроксимочевина угнетает репликативную и не действует на репаративную ДНК-полимеразу.

Механизм действия. В механизме противоопухолевого действия гидроксимочевины основную роль играет нарушение синтеза ДНК. Препарат является мощным ингибитором синтеза ДНК, что обусловлено угнетением активности рибонуклеозиддифосфатредуктазы — фермента, катализирующего превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, а также торможением включения тимидина в молекулу ДНК. В то же время препарат не действует, либо оказывает незначительное влияние на биосинтез РНК и метаболизм сывороточных белков.

Как указывалось, гидроксимочевина относится к гидроксиламинам, которые в условиях in vitro воздействуют на изолированную ДНК. По характеру действия препарат скорее причисляют к антиметаболитам.

Цитотоксический эффект препарата связан прежде всего со специфическим действием его на S-фазу митотического цикла, что позволяет отнести его к фазоспецифическим соединениям. Блокирование прохождения клетками S-фазы и замедление их движения по фазе в присутствии гидроксимочевины объясняется угнетением репликативного синтеза ДНК. Оказалось, что для разных типов клеток in vitro и in vivo

концентрация препарата, при которой происходит угнетение синтеза ДНК, лежит в диапазоне 0,05—0,1 мМ, а при высоких его концентрациях (0,5—1,0 мМ) синтез ДНК подавляется более, чем на 95 %. При столь глубоком угнетении синтеза ДНК начинает проявляться токсическое действие гидроксимочевины на клетки, заблокированные в S-фазе.

С увеличением концентрации препарата скорость гибели клеток возрастает. Обнаружено, что для ряда клеточных популяций в присутствии гидроксимочевины в концентрации 4 мМ и выше время жизни клеток, находящихся в S-фазе, не превышает 1 ч. Аналогичные данные получены и in vivo: при введении животным достаточно высоких доз препарата (0,5—30 г/кг) летально повреждаются практически все клетки, находящиеся в момент его воздействия в S-фазе митотического цикла. Для клеток же, находящихся вне фазы синтеза, гидроксимочевина даже в очень высоких концентрациях, достигающих 10 мМ, практически нетоксична. Блокирующее действие препарата проявляется только в S-фазе и на границе g_1/S-фаз, а в других фазах митотического цикла оно не обнаруживается.

В этом узком участке цикла на границе g_1/S, предшествующей синтезу ДНК, гидроксимочевина блокирует продвижение клеток, но не оказывает токсического действия на них. Все это приводит к тому, что после удаления препарата клетки, заблокированные на границе g_1/S, практически сразу приступают к синтезу ДНК. Это так называемый эффект самоограничения, когда блокирующее действие препарата на границе g_1/S препятствует переходу клеток в фазу токсического его действия. Он проявляется в том, что при введении животным однократных доз гидроксимочевины летально повреждаются только те клетки, которые в момент его воздействия находятся в S-фазе.

Это свидетельствует о том, что гидроксимочевина является строго фазоспецифичным цитотоксическим соединением с блокирующим действием. Столь строгая избирательность действия препарата позволяет использовать его в сочетании с другими цитотоксическими соединениями с целью синхронизации опухолевой ткани и разработки рациональных схем и режима применения препаратов.

Показания к применению. Гидроксимочевина используется для лечения главным образом больных с хроническим миелолейкозом, ремиссии у которых можно достичь в 90 % случаев, а также для поддерживающей терапии при остром миелобластном лейкозе (чаще в сочетании с рубомицином). Хорошие результаты иногда получают при меланоме и опухолях головы и шеи.

Способ применения и дозы. Препарат применяется перорально в капсулах в двух режимах. При непрерывном курсе его назначают ежедневно по 20—30 мг/кг в суммарной дозе не более 80—90 мг/кг. Суточную дозу препарата обычно назначают в 2—3 приема после еды.

При прерывистом курсе дозу препарата увеличивают до 80 мг/кг, с приемом его раз в 3 дня.

Для определения чувствительности больного к препарату при первом приеме дозу уменьшают вдвое. В процессе лечения гидроксимочевиной необходим регулярный контроль за состоянием кроветворения, функциями печени и почек. При выраженных побочных реакциях лечение временно прекращают до нормализации показателей крови, функции органов. При ежедневном применении препарата побочные изменения у больных менее выражены. В случаях хронического миелолейкоза лечение прекращают, когда количество лейкоцитов крови снижается до 15—20 · 10^9/л. Гидроксимочевину включают в различные схемы полихимиотерапии, а также сочетают с лучевой терапией.

Побочное действие. В период лечения гидроксимочевиной у боль-

ных могут возникать нарушения со стороны кроветворения, функции пищеварительного тракта, дерматологические расстройства. Наиболее частыми являются гематологические изменения. Угнетение кроветворения проявляется в форме умеренных лейко- и тромбоцитопений, а иногда и анемий, мегалобластоза. При снижении дозы препарата или его временной отмене происходит восстановление картины крови. Иногда у больных появляются анорексия, тошнота, рвота, изредка стоматит, покраснение кожи, макулопапулярная сыпь, алопеция. У некоторых больных обнаруживается повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. В большинстве случаев указанные нарушения по окончанию курса лечения самопроизвольно проходят. Лишь у отдельных больных побочные явления приобретают стойкий характер и требуют применения симптоматических средств либо преждевременного прекращения лечения.

Противопоказания. Не рекомендуется назначать препарат больным в случаях угнетения кроветворения, нарушения функций печени и почек, при беременности. В детородном возрасте препарат следует применять лишь по жизненным показаниям из-за возможности проявления тератогенного действия.

Форма выпуска и хранение. Гидроксимочевина выпускается в капсулах, содержащих по 0,5 г (500 мг) препарата. Хранить его следует в сухом прохладном месте по списку Б.

Rp. Hydroxyurea 0,5
D. t. d. № 30 in capsulae gelatin.
S. По 2—3 капсулы ежедневно после еды.

ДАКТИНОМИЦИН — DACTINOMYCINUM

Синонимы: актиномицин C_1, актиномицин D, Actinomycinum C_1, Actinomycin D, Actinomycinum D, Actinomycinum IV, Cosmegen, Cosmogen, Dactinomycin, Lyovac, Meractinomycinum, NSC-3053.

Дактиномицин является первым противоопухолевым антибиотиком, выделенным из культуральной жидкости и мицелия лучистого грибка Streptomyces parvullus. В отличие от других актиномицинов этой группы, он — монокомпонентное вещество, наиболее однородное по составу, и почти на 100 % состоит из актиномицина D_4 (или C_1). Другие компоненты X_0, D_2, D_3, D_5 присутствуют в ничтожных количествах. Дактиномицин практически представляет собой чистое вещество полипептидной природы, содержащее лишь следы схожих соединений, отличающихся друг от друга по энзимо-кислотному содержанию пептидных боковых цепей. Молекула дактиномицина состоит из хромофора (актиномицина) и двух пентапептидных лактонных колец. Хромофорная группа представлена 2-амино-4,6-диметил-3-феноксазон-1,8-дикарбоновой кислотой. В пептидную часть молекулы входят аминокислоты *L*-треонин, *D*-валин, *L*-пролин, саркозин, *N*-метил-*L*-валин.

Дактиномицин представляет собой слабо гигроскопичное кристаллическое вещество красного цвета, хорошо растворимое в органических растворителях и плохо растворимое в воде. Препарат термостабилен, устойчив при pH 2—11. Разлагается сильными кислотами и щелочами, а также под действием света, способен люминесцировать. В медицинской практике используется в виде прозрачного раствора оранжевого цвета на реополиглюкине.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Дактиномицин проявляет отчетливое цитотоксическое действие на опухоли,

хотя и довольно токсичен. Наряду с этим он обладает выраженными антимикробными свойствами, особенно сильно подавляя рост грамположительных бактерий и даже микобактерий. Примечательно, что этот антибиотик оказывает угнетающее действие и на собственную культуру-продуцент.

Противоопухолевое действие препарата выявлено у животных с различными моделями перевивных опухолей. Он заметно тормозит развитие таких опухолей животных, как меланома S-91, аденокарцинома молочной железы и С-755, остеогенная саркома Риджуэя, саркома Крокера (180), карцинома Эрлиха. Высокую эффективность антибиотик проявил при опухолях лимфоидного происхождения —

Дактиномицин

лимфосаркоме, лимфомах L-5178 и ЛИО-1. Торможение роста опухоли обычно продолжается и после выведения препарата из организма, что может указывать на опосредованные механизмы его действия, в частности путем активации функций надпочечников и иммунных механизмов. Отчетливое цитотоксическое действие он проявил в плазменной культуре первичных опухолей человека (карциномы, меланома, опухоль Вильмса, опухоли головного мозга (мультиформная глиобластома, арахноэндотелиома и астроцитома)). По частоте и степени антибластического эффекта дактиномицин при опухолях мозга in vitro значительно превосходит многие другие антибиотики, хотя, по имеющимся данным, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Как и другие цитостатики, антибиотик в максимально переносимых дозах (МПД) угнетает кроветворение, проявляющееся в развитии нестойкой и обратимой лейко- (за счет лимфоцитопении), а также тромбоцито- и гранулоцитопении. Количественное содержание эритроцитов и гемоглобина существенно не изменяется. Напротив, при хорошем эффекте картина красной крови даже улучшается. В костном мозге число кариоцитов снижается в течение первой недели, а затем постепенно восстанавливается, иногда с превышением фоновых показателей. При этом на 30—50 % снижается синтез лейкоцитарных белков, тогда как синтез гемоглобина существенно не изменяется.

В высоких дозах он может приводить к нарушению функции печени и почек. При введении препарата собакам в токсических дозах

отмечаются рвота, нарушение функции кишечника, гипоплазия костного мозга и лимфоидной ткани в селезенке и лимфоузлах, снижение массы тимуса и селезенки, морфологические изменения в печени, почках.

Препарат может подавлять развитие иммунитета и проявлять иммунодепрессивное действие, в основе которого лежит способность повреждать функцию лимфоидных элементов, макрофагов и их предшественников. У здоровых животных снижается функциональное состояние перитонеальных макрофагов, преимущественно поглотительной их способности, без существенного изменения переваривающей активности. У животных с опухолями дактиномицин существенно не изменяет исходные низкие показатели этой функции. Имеются сведения, что комплекс дактиномицина с ДНК оказывает более сильное иммунодепрессивное влияние, чем собственно препарат. Как свободный, так и связанный с ДНК антибиотик у животных после иммунизации приводит к снижению титра гемолизинов, но только комплекс вызывает уменьшение титра гемагглютининов. В отличие от других иммунодепрессантов, введенных за несколько дней до иммунизации, дактиномицин не вызывает стимуляции иммунных механизмов. В то же время имеются сведения, что этот антибиотик может активизировать неиммунный клон лимфоцитов, которые приобретают способность оказывать опосредованное летальное действие на опухолевые клетки.

Особенностью антибиотика является то, что при одновременном его воздействии с антигеном не отмечается угнетения иммунного ответа ни по количеству антителообразующих клеток, ни по титрам антител, т. е. он не оказывает угнетающего действия на индуктивную фазу периода дифференцировки лимфоцитных клеток, тогда как в продуктивную фазу наблюдается явный депрессивный эффект, т. е. антибиотик действует на функционально активные антителообразующие клетки.

Фармакокинетика. При однократном введении ^{14}C-дактиномицин циркулирует в кровеносном русле непродолжительное время. Уже через 30 мин радиоактивность крови быстро снижается, и через час обнаруживаются лишь ее следы. По органам и тканям он распределяется неравномерно. В течение первого часа максимальная его активность обнаруживается в печени, селезенке, почках и легких. Затем происходит постепенное снижение активности в паренхиматозных органах. Исключение составляют печень и селезенка, в которых после кратковременного уменьшения активности происходит второй пик ее подъема (раньше после внутривенного и позднее после подкожного введения). В меньшей мере и значительно медленнее (к 6—8-му часу радиоактивность повышается в тонком кишечнике и тимусе, где удерживается примерно на одном уровне в течение суток. К этому времени в большинстве органов и тканей меченый антибиотик почти не определяется.

В опухолевой ткани накопление меченого препарата происходит значительно медленнее и в меньших количествах (максимум — к концу первых суток), его уровень удерживается в опухоли в течение следующих суток и лишь затем так же медленно снижается.

Каких-либо различий в распределении и содержании радиоактивного антибиотика в органах и тканях животных, в том числе и в опухоли, при многократном его введении не выявлено. Характер распределения его у здоровых животных также принципиально не отличается от такового у животных с опухолями. Отличием является лишь более высокий уровень активности в селезенке интактных животных по сравнению с активностью у мышей с лейкозом. Метод введения антибиотика также существенно не сказывается на его распределении, одна-

ко скорость накопления в органах и тканях при внутривенном введении выше, чем при подкожном.

Выведение радиоактивного препарата происходит в основном с калом и в меньшей степени — с мочой. Через 6 ч после внутривенного введения у мышей с мочой выводится лишь 10 % меченого препарата, а в течение суток радиоактивность выводится преимущественно с твердыми экскрементами в результате поступления ее в кишечник с желчью. У собак выведение метки происходит несколько медленнее: через 4 ч удельная радиоактивность желчи начинает нарастать, достигая максимума к концу первых суток, после чего начинает постепенно снижаться и метка появляется в кале. Выведение его почками у собак происходит в течение 30 ч, а через 2—3 сут меченый антибиотик в организме не обнаруживается. В выдыхаемом воздухе меченый антибиотик практически не определяется.

Накопление ^{14}C-дактиномицина, связанного с ДНК, в селезенке, тимусе и кишечнике происходит медленнее и достигает пика на 2 ч позже, а выводится он из различных тканей быстрее, чем нативный антибиотик. Комплекс антибиотика с ДНК не дает также вторичного подъема накопления его в селезенке и печени, а интенсивнее накапливается в клетках лимфоидной ткани.

Механизм действия. Подавляющее большинство биологических эффектов дактиномицина связывают с подавлением матричной активности ДНК и биосинтеза РНК. Попадая в организм, этот антибиотик образует прочный комплекс с ДНК клетки, в результате чего изменяются ее физико-химические и гидродинамические свойства — резко повышается температура плавления, снижается плавучая плотность, увеличивается вязкость и уменьшается константа седиментации, нарушаются стабильность и матричная активность. При комплексировании с замкнутыми кольцевыми формами ДНК антибиотик вызывает раскручивание витков суперспирали. Для образования комплексов важное значение имеет вторичная структура ДНК. Результатом связывания препарата с ДНК-матрицей является подавление обеих полимеразных реакций. Этот антибиотик является классическим сильным ингибитором ДНК-зависимой РНК-полимеразной реакции, тогда как активность ДНК-полимеразы подавляется значительно слабее. Предполагается, что в этих условиях дактиномицин создает достаточно стабильные блоки на пути продвижения фермента РНК-полимеразы вдоль матрицы, ингибируя при этом стадию элонгации полинуклеотидных цепей, и тем самым создает препятствие для синтеза информационной РНК. Препарат не связывается с РНК и не оказывает влияния на РНК-зависимый синтез РНК. В клетке он сильнее подавляет синтез РНК, чем ДНК, и практически не затрагивает синте белка. Предложен ряд оригинальных моделей комплекса дактиноми цина с ДНК. Считают, что препарат специфически взаимодействует только с полидезоксинуклеотидами, обладающими спиральной структурой и непременно содержащими гуанин. Если нуклеотиды не содержат гуанина, то комплекс с ДНК антибиотик не образует. Важным фактором такого взаимодействия является также спиральная конформация ДНК.

Функциональными группами молекулы дактиномицина, необходимыми для связывания с ДНК, являются аминогруппы хромофора, невосстановленный хиноидный кислород и циклические пентапептидные лактозы с определенными конформационными свойствами. Эти группы пептидов определенным образом взаимодействуют со специфическими участками на поверхности спирали ДНК, т. е. имеет место высокоспецифическое взаимодействие молекул за счет уникального сочетания стереохимических свойств препарата и ДНК.

Предложенные модели структуры комплекса позволяют считать, что дактиномицин локализуется в малой бороздке спирали ДНК, причем он может образовывать с ДНК до семи водородных связей.

В последнее время наибольшим признанием пользуется интеркаляционная модель, согласно которой хромофор антибиотика интеркалирует между парами оснований ДНК исключительно со стороны малой бороздки. При этом могут происходить однотяжевые разрывы ДНК в клетках, которые нередко ассоциированы с белком. Считают, что эти разрывы отражают начальную стадию репарации.

Высказывается предположение, что противоопухолевая активность дактиномицина обусловлена образованием свободных радикалов, в частности супероксидов, при ферментативном восстановлении антибиотика с последующим его окислением. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что первичный эффект антибиотика состоит в ингибировании синтеза всех видов РНК. Образование свободных радикалов может быть побочным эффектом

Ингибирующее влияние дактиномицина на синтез ДНК проявляется обычно в период, непосредственно предшествующий синтетической фазе клеточного цикла, т. е. фазе G_1, когда антибиотик блокирует образование РНК, необходимой для инициации биосинтеза ДНК.

Примечательно, что в клетке дактиномицин избирательно концентрируется в ядре, где он обнаруживается в ассоциации с ДНК, и, несмотря на то, что хорошо растворим в органических растворителях, в липидных мембранах клетки он накапливается лишь после того, как участки связывания с ДНК оказываются полностью насыщенными.

Показания к применению. Спектр противоопухолевой активности дактиномицина человека довольно широк. Его можно применять самостоятельно при определенных видах опухолей, но чаще он с успехом используется в схемах полихимиотерапии с другими цитостатиками либо в сочетании с лучевой терапией или оперативным вмешательством.

Антибиотик оказался весьма эффективным средством лечения опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы у детей, хорионэпителиомы матки, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей, злокачественных лимфом, злокачественных опухолей яичка, меланобластом, ангиосаркомы Капоши.

В большинстве случаев препарат используется в различных схемах полихимиотерапии.

При опухоли Вильмса и хорионэпителиоме матки антибиотик проявил себя одним из наиболее эффективных препаратов. У детей с метастазами опухоли Вильмса лечебный эффект можно получить почти в половине случаев с увеличением продолжительности жизни при этом в 2—3 раза. Препарат можно применять до операции с целью уменьшения размеров опухоли и ослабления жизнедеятельности ее клеток, а также после удаления опухоли с целью предупреждения рецидивов и метастазов. Лучшие результаты получают при сочетании дактиномицина с циклофосфаном и винкристином.

Установлен факт потенцирования эффекта лучевой терапии с помощью дактиномицина. Число успешно излеченных больных и длительность их жизни при этом увеличиваются.

Высокую активность проявил антибиотик и у больных с хорионэпителиомой матки. Наряду с метотрексатом и винбластином он является одним из наиболее эффективных при этом виде опухоли. Ценность его заключается еще и в том, что он оказывает лечебный эффект при опухолях, устойчивых к метотрексату. После химиотерапии этим антибиотиком можно достичь регрессии опухоли и метастатических узлов в половине случаев. В лечебной практике чаще используют препарат в сочетании с метотрексатом или хлорбутином.

Самостоятельное применение дактиномицина дает хорошие результаты лечения при саркоме Юинга. Лучшие результаты получают при использовании его в схемах полихимиотерапии с адриамицином, винкристином, циклофосфаном, а также в сочетании с облучением.

Благоприятные субъективные результаты и временную регрессию опухоли можно достичь при лечении этим антибиотиком детей с рабдомиосаркомой. Лечебный эффект нестойкий. Однако в комбинации с винкристином и циклофосфаном, а также лучевой терапией использование дактиномицина может вызвать у 60 % иноперабельных больных с отдаленными метастазами полную регрессию продолжительностью свыше 5 лет.

С успехом применяют дактиномицин с метотрексатом и хлорбутином, а также в составе других комбинаций при опухолях яичка смешанного строения. Имеются сведения об объективном и субъективном улучшении состояния после применения дактиномицина у больных нейробластомой. Чаще эффект, хотя и нестойкий, наступал после комбинированного лечения с лучевой терапией.

При лимфогранулематозе и других видах злокачественных лимфом сам по себе антибиотик проявляет слабый эффект, который может быть усилен при сочетанном его применении с метотрексатом и винбластином.

Важное место занимает препарат в терапии больных с диссеминированной меланомой при одновременном применении с винбластином или винкристином, нитрозометилмочевиной или ломустином (OCNU).

Хороший эффект лечения дактиномицином получают при ангиосаркоме Капоши, однако редко достигаются полные ремиссии. Частота полных ремиссий повышается (до 55 %) при комбинированном применении его с винкристином или имидазол-карбоксамидом.

Способ применения и дозы. Дактиномицин вводят внутривенно. Разовая и курсовая дозы препарата зависят от общего состояния больного, вида опухоли, распространенности процесса и индивидуальной его переносимости. Применяют препарат в нескольких режимах короткими и длительными курсами. Длительный курс продолжительностью 20 дней предусматривает введение препарата через день в небольшой дозе по 0,005 мг/кг (5 мкг/кг). Можно вводить также по 500 мкг через день в течение 2—3 недель. При коротком курсе лечения антибиотик вводят ежедневно в течение 5—7 сут по 10—15 мкг/кг (450 мкг/м^2) с повторением курсов через 3—6 недель. Суточная доза препарата при этом режиме не должна превышать 500 мкг. Разовую дозу антибиотика иногда увеличивают до 15—50 мкг/кг (0,015—0,05 мг/кг), но вводят его один раз в неделю на протяжении 3—5 недель и после месячного перерыва. В случае нормализации состава крови и хорошего состояния больного курс химиотерапии повторяют.

При комбинированном лечении антибиотик может быть применен в дозе 250—500 мкг 2 раза в неделю либо пятидневными курсами за 30 мин до облучения.

При плохой переносимости препарата разовую дозу следует уменьшить, а интервал между введениями — увеличить.

Побочное действие. При соблюдении лечебных доз побочные явления при терапии дактиномицином опасности не представляют и быстро проходят сами по себе. На первый план в ряде случаев обычно выступают диспептические расстройства: анорексия, тошнота, рвота, иногда диарея, сопровождаемая болями в животе. Препарат может вызывать поражение слизистых оболочек полости рта, верхних отделов дыхательных путей и пищеварительного тракта (стоматит, глоссит, гингивит, фарингит, эзофагит). Известны случаи повышения температуры сразу после инъекции препарата. У некоторых больных возникает миело-

депрессия, проявляющаяся прежде всего тромбоцитопенией и затем — отсроченной лейкопенией, а иногда — и анемией. Примерно в одинаковой степени подавляются гранулоцито- и лимфопоэз. Возможны кожные проявления токсичности препарата в виде дерматитов, гиперпигментации, эритем (особенно после лучевой терапии), обратимой алопеции. При попадании препарата под кожу возникают болезненные очаги воспаления, иногда с некрозом и последующим фиброзом. Иногда антибиотик проявляет умеренное иммунодепрессивное действие.

Противопоказания. Дактиномицин не рекомендуется применять при общем тяжелом состоянии больного, выраженной лейкопении и тромбоцитопении различного генеза, при беременности, а также в случаях нарушения функции печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Дактиномицин выпускают в ампулах в количестве 1 мл 0,05 %-го раствора на реополиглюкине. Препарат следует хранить в защищенном от света месте, в герметически закрытых ампулах при низкой температуре (не выше 10 °С) по списку А.

Rp.: Sol. Dactinomycini 0,05 % — 1,0 мл
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ДЕГРАНОЛ — DEGRANOLUM

Синонимы: ипритманнит, BCM, Degranol, Mannitlost, Mannitol nitrogen mustard, Mannogranol, Mannomustine, Mannomustinedihydrochlorid, Mannomustine hydrochloride, NSC-9698, R-2.

Препарат создан в Венгерской Республике. Он относится к алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов. Научным и теоретическим обоснованием синтеза дегранола послужили данные, согласно которым опухолевая клетка обладает повышенной потребностью в сахаре. В качестве носителя хлорэтиламиногруппы были использованы полиспирты, обладающие способностью избирательно проникать в опухолевые клетки. Препарат создан на основе маннита и представляет собой дигидрохлорид 1,6-ди(2′-хлорэтил) амино-1,6-дидезокси-*D*-маннита:

$$\begin{array}{c} CH_2-NH-C_2H_4Cl \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \cdot 2\,HCl \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2-NH-C_2H_4Cl. \end{array}$$

Это бифункциональное алкилирующее соединение, менее токсичное и более стойкое чем другие алкилирующие соединения, так как при расщеплении его молекулы не образуется четвертичный атом азота.

Дегранол — кристаллическое вещество белого цвета, легкорастворимое в воде, почти нерастворимое в органических растворителях. Водный раствор препарата имеет слабокислую реакцию. В отличие от быстродиссоциирующего эмбихина и других хлорэтиламинов дегранол при комнатной температуре не изменяется в течение суток.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Дегранол обладает незначительной токсичностью и большой широтой терапевтического действия. Разрыв между минимальной эффективной и оптнмальной терапевтической дозой достаточно велик.

После введения препарата в токсических дозах животные становятся вялыми, малоподвижными, теряют аппетит, массу тела. У них повышается кожная чувствительность, появляется понос и наступает глубокая депрессия лейкопоэза.

Фармакологические свойства дегранола близки другим хлорэтиламинам.

В картине интоксикации дегранолом преобладают нарушения в системе кроветворения, которые возникают в костном мозге и отражаются на картине периферической крови. Уже через сутки у животных наблюдается уменьшение общего содержания лейкоцитов крови, в основном за счет лимфоцитов. Позднее снижается число эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. В высоких дозах препарат приводит к уменьшению содержания эритроцитов, и в последнюю очередь нарушается тромбоцитопоэз.

В костном мозге при введении препарата в высоких дозах возникает полная аплазия. Сначала исчезают лимфоидные элементы, затем молодые клетки миелоидного ряда, а позднее — эритробласты.

Дегранол приводит к угнетению мегакариоцитарного аппарата и понижению свертываемости крови. Особенно четко это выявляется при введении препарата в токсических дозах. Эти изменения в системе гемокоагуляции обусловлены как уменьшением количества кровяных пластинок, так и сдвигами в содержании прокоагулянтных факторов плазмы крови. Параллельно снижается скорость биоэлектрического потенциала костного мозга. Через 12—14 сут амплитуда колебаний электрического сигнала начинает возрастать и лишь к 20—25-м суткам достигает фоновых величин. Угнетение гемопоэза обычно нестойкое, и даже в случае глубокого миелофтиза может наступить полное его восстановление. Характерно, что процессы регенерации начинаются довольно быстро и уже на 2-е сутки появляются гигантские ретикулярные клетки, гемогистиобласты, моноцитоидные элементы, число которых постепенно увеличивается.

Биологическое действие дегранола наиболее выражено в лимфоидных органах. Количество лимфоидных элементов в лимфатических узлах и селезенке уменьшается. Масса тимуса, селезенки, содержание в них кариоцитов заметно снижаются; в дальнейшем развиваются ретикулоэндотелиоз, фиброз и гемосидероз.

Дегранол обладает кумулятивными свойствами, токсическая кумуляция его на 5-е сутки составляет 25 %. После применения препарата в токсических дозах обнаруживаются морфологические изменения в пищеварительном тракте животных. Особенностью действия дегранола является его способность вызывать кровоизлияния в кишечнике, почках и на серозных оболочках. По сравнению с другими цитостатиками дегранол оказался малоэмбриотоксичным для кроликов и даже в субтоксических дозах не препятствует ни овуляции, ни оплодотворению.

Под влиянием препарата в LD_{100} уменьшается количество общего белка сыворотки крови за счет, главным образом, альбуминовой фракции, а также γ-глобулинов. Отмечается также уменьшение α- и увеличение β-фракций липопротеидов и содержания фракций гликопротеидов.

Значительные сдвиги, носящие фазовый характер, выявлены в обмене электролитов и микроэлементов. После однократного введения дегранола в LD_{50} отмечаются отчетливая гипонатриемия, обеднение

натрием ткани почек, тогда как в эритроцитах, мышцах и ткани печени содержание его повышено. Аналогично изменяется и содержание хлора. Низкий уровень калия определяется не только в крови (плазма, эритроциты), но и в мышцах, тканях печени и почек. При этом нарушается распределение катионов между плазмой и эритроцитами, о чем свидетельствуют низкие показатели калиевого трансмембранного градиента, а также увеличение натрий-калиевого катионного коэффициента. Существенных изменений содержания кальция в плазме крови не выявлено, однако кальций-фосфорный коэффициент снижен в результате повышения уровня неорганического фосфора. Эритроциты насыщены кальцием, а ткани почек, печени и мышц обеднены этим элементом. Низкие показатели внутриклеточного магния отмечены в эритроцитах и плазме крови. Гипомагниемия развивается к 10-м суткам. В плазме крови, а затем и в эритроцитах обнаруживаются высокие концентрации стронция, алюминия и бария. Как известно, электролиты — натрий, хлор, калий, кальций, неорганический магний — имеют важное биологическое значение для поддержания осмотического давления, в регуляции белкового, углеводного и энергетического обменов, принимая участие в качестве активаторов ферментов и во многих других физиологических процессах. Нарушение их метаболизма может существенно повлиять на течение ряда биохимических процессов. Дегранол приводит также к изменению содержания и нарушению перераспределения между кровью, органами и тканями никеля, цинка, молибдена и марганца. Столь свободное перераспределение их может свидетельствовать о том, что они находятся в организме в сильно диссоциированной, легко отщепляемой форме.

Тесно связаны с обменом микроэлементов и электролитов такие ферменты, как щелочная фосфатаза, церулоплазмин, карбоангидраза и каталаза крови, которые играют важную роль также в окислительно-восстановительных процессах и энергетическом обмене. В ударных дозах дегранол приводит к снижению активности щелочной фосфатазы, карбоангидразы и каталазы и повышению активности церулоплазмина.

Даже в токсических дозах дегранол не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему. Кровяное давление у собак сначала несколько повышается (на 15—20 %), затем снижается. Частота пульса несколько увеличивается.

Под влиянием высоких доз препарата усиливаются диурез и выделение электролитов, связанные с угнетением канальцевой реабсорбции и уменьшением потребления воды. Сдвиги в водно-солевом обмене нестойкие и вскоре нормализуются. Морфологически в паренхиме почек не выявляется существенных изменений. Обнаруженные полнокровие капилляров клубочков и зернистая дистрофия канальцев носят функциональный характер. Содержание мочевины, креатинина и сахара крови не изменяется.

Препарат в высоких дозах угнетает барьерную функцию ретикулоэндотелиальной системы организма. При этом основные нарушения происходят не столько в клеточном составе перитонеального экссудата, сколько в фагоцитарной способности макрофагов, которая, как и число активных клеток, как правило, понижается. Отмечается также ингибирующее влияние дегранола на способность лимфоцитов крови к бласттрансформации.

Показатели гуморальных и клеточных факторов неспецифической иммунологической реактивности организма (комплемент, лизоцим, пропердин) проявляют относительную стабильность к действию дегранола. Существенные нарушения отмечаются в центральной нервной и эндокринной системах.

Дегранол в эксперименте проявляет высокий терапевтический эффект не только при опухолях лимфоидного происхождения, но и при эпителиальных и соединительнотканных формах новообразований. Опухоли крыс оказались более чувствительными к препарату, чем опухоли мышей. Препарат ингибирует рост опухолей различной чувствительности в среднем на 50—90 %. В ряде случаев опухоли подвергаются полному рассасыванию: карцинома Уокера, саркома 45, саркома Иошида (асцитная и солидная формы), карцинома Герена (метастатическая форма). Саркому М-1 препарат тормозит на 50 %. Значительный эффект получен также при рабдомиосаркоме крыс, довольно устойчивой к алкилирующим препаратам, и лейкемии Шея. Умеренное ингибирующее действие оказывает препарат при саркоме Беневоленской и солидном варианте карциномы Герена у крыс.

Из опухолей мышей наиболее выраженное антибластическое действие дегранол оказывает на асцитные формы саркомы Крокера, опухоли Эрлиха, лимфомы NK/Ly, опухоли Амитал, а также солидную саркому ENG. Незначительное торможение роста опухоли обнаружено при саркоме 37, саркоме Патерсона и солидном варианте саркомы Крокера, а также при лейкемии L-1210. Продолжительность жизни животных с асцитными вариантами опухолей увеличивается в 3 раза.

В опухолевых клетках после воздействия дегранолом происходит нарушение митотического деления, уменьшение числа делящихся клеток, возникают митозы, наблюдаются диссоциация и разрежение элементов опухоли, появляется много гигантских клеток, а также возникают диффузные обширные участки некроза, кровоизлияния в них, повышается активность щелочной и особенно кислой фосфатаз. Выраженную антибластическую активность препарат проявляет даже в очень низких дозах.

У животных с метастазирующей карциномой Герена дегранол оказывает выраженное антиметастатическое действие, препятствует генерализации опухолевого процесса при оперативном удалении первичной опухоли. Малочувствительными к препарату оказались первичные культуры внутримозговых опухолей человека. В отличие от других алкилирующих веществ, дегранол проявляет слабое контактное действие.

Водные растворы дегранола довольно стабильны. При местном применении 1 %-го раствора отмечается раздражение конъюнктивы, слизистых оболочек, кожи. Применение препарата внутрь в терапевтических дозах также эффективно, при этом отсутствуют раздражения слизистой желудка и кишечника, не наблюдается нарушений функции почек и печени.

Хотя дегранол обладает большей избирательностью и более широким спектром действия на разные опухоли, чем хлорэтиламины алифатического и ароматического рядов, тем не менее даже в терапевтических дозах он вызывает побочные изменения в организме. Реакции эти значительно более слабые и менее стойкие, чем при введении препарата в токсических дозах, но некоторые из них довольно отчетливы.

Даже в относительно невысоких дозировках (10—20 мг/кг) дегранол вызывает значительные, но обратимые изменения гематологических показателей. Уже со 2—3-х суток отмечается тенденция к лейкопении, которая достигает максимума на 6—7-е сутки, а затем картина белой крови постепенно нормализуется.

Выявленные сдвиги в обмене электролитов и микроэлементов после курсового применения препарата в терапевтических дозах носят временный характер.

Иногда отмечается нестойкое изменение функций печени. Несколько ослабляются коагуляционные свойства крови, а содержание общего белка проявляет лишь тенденцию к снижению.

При применении дегранола у собак в дозах, несколько превышающих терапевтические (25 мг/кг), существенных изменений в сердечной деятельности и водовыделительной функции почек не наблюдается. В МПД у здоровых животных препарат не вызывает существенных морфологических изменений в головном мозге, легких, надпочечниках и почках. Лишь в печени, селезенке и лимфатических узлах развиваются нестойкие дистрофические и деструктивные изменения.

Механизм действия. Дегранол оказывает цитотоксическое действие на клетку, переходящую из состояния покоя в интерфазу. Важное место при этом принадлежит повреждению хромосом, что проявляется в виде хромосомных аберраций хроматидного типа. Разрывы и транслокации происходят чаще в крупных ядерных хромосомах. Дегранол, как и другие алкилаты, относится к мутагенам задержанного типа действия. В результате поражения хромосомного аппарата начинающееся деление клетки не может доходить до конца. Препарат оказывает действие главным образом в фазу синтеза ДНК митотического цикла, т. е. на стадиях S и G_2, когда хромосомы клеток функционируют как двунитчатые структуры. При этом отмечаются снижение гликолиза, ослабление дыхания и инактивация ферментов. Об угнетении синтеза ДНК свидетельствуют также данные о торможении этим препаратом включения ^{32}P в ДНК опухолевой ткани in vitro. Такие нарушения морфологически выражаются во фрагментации и слипании хромосом. Предполагается, что дегранол благодаря алкилирующим свойствам вступает в реакцию с жизненно важными компонентами клеток, в частности с сульфгидрильными группами различных энзимов. Имеются данные об избирательном угнетении активности дегидрогеназы глютаминовой кислоты исключительно в опухолевых тканях.

Препарат подавляет митотическую активность чувствительных к нему клеток, особенно активно пролиферирующих, к которым относятся кроветворная ткань, лимфоидные органы, слизистая пищеварительного тракта и ткань опухоли. Существует точка зрения, что изменения нуклеинового обмена вторичны, а первичными являются нарушения в энергетике клеток. Наиболее ранние и интенсивные цитологические изменения в клетках тканевых культур опухолей HeLa, Hep-2, KB выявляются в митохондриальном аппарате. Уже через несколько минут после контакта опухолевых клеток с препаратом происходят набухание митохондриальных нитей, утолщение их и превращение в вакуолярные пузырьки. Кристы постепенно изменяют форму, расположение и исчезают. В дальнейшем альтеративные нарушения сопровождаются накоплением в цитоплазме липидных включений, а затем изменения выявляются в структуре ядра. Эти данные позволяют предположить, что первичный эффект взаимодействия препарата с клеткой заключается в альтерации структуры митохондрий, которая приводит к нарушению энергетического обмена, окислительного фосфорилирования, а в итоге — к нарушению нуклеинового обмена и синтеза белков опухолевой клетки.

Показания к применению. Дегранол с успехом применяется при широком спектре злокачественных опухолей и злокачественно протекающих системных заболеваниях крови и кроветворных органов. Прежде всего он проявляет лимфотропное действие. Дегранол может использоваться для лечения хронических лимфолейкозов и хронических миелолейкозов, лимфогранулематоза, неходжкинских злокачественных лимфом, миеломной болезни, эритремии. Наилучшие резуль-

таты получены при лечении дегранолом больных хроническим лимфолейкозом. Препарат оказывает положительный лечебный эффект на всех стадиях и формах хронического лимфолейкоза, в том числе при формах, устойчивых к лучевой терапии и другим противоопухолевым препаратам. Уже после приема 400—800 мг препарата общее состояние больных улучшается, картина крови постепенно нормализуется, увеличенные лимфатические узлы, печень и селезенка заметно уменьшаются в размерах.

Для закрепления полученного эффекта и продления ремиссии рекомендуется проводить повторные курсы химиотерапии.

При хроническом миелолейкозе дегранол рекомендуется использовать в случаях, устойчивых к другим специфическим для миелоза средствам или лучевой терапии.

Быстрый и довольно стойкий эффект наступает при лечении больных лимфогранулематозом. Общее состояние больных улучшается, температура снижается, зуд и потливость исчезают, увеличенные лимфатические узлы регрессируют. Ремиссии длятся от 3 месяцев до 2 лет, а иногда и больше. В случае рецидивов проводится повторный курс лечения. Устойчивость к препарату развивается медленно. Целесообразно проводить комбинированное или чередующееся лечение больных дегранолом и лучевой терапией, что в значительной мере продлевает ремиссии.

При генерализованной форме заболевания с наличием экссудата в полостях интраперитонеальное или интраплевральное введение дегранола способствует быстрому рассасыванию экссудата и препятствует его дальнейшему быстрому накоплению.

Хорошо реагируют на лечение дегранолом больные лимфосаркомой. Регрессия лимфом происходит довольно быстро, и рецидивы в течение многих месяцев, а иногда и лет, не возникают.

При болезни Брилля—Симерса ремиссия наступает после введения препарата в курсовой дозе 0,6—0,8 г (600—800 мг). Продолжительность ремиссии значительно увеличивается при комбинированном лечении с лучевой терапией.

В случаях множественной миеломы дегранол (800—1200 мг) более эффективен при комбинированном применении с тиофосфамидом. Наряду с субъективным улучшением наступает рекальцификация остеолитических очагов. Удовлетворительные результаты достигаются при лечении больных ретикулосаркомой, фибросаркомой. Дегранол может применяться как паллиативное средство при некоторых видах солидных опухолей. При этом наблюдаются остановка роста или даже временный регресс опухоли. Длительные ремиссии могут быть достигнуты при раке легкого и бронхов, раке мочевого пузыря и простаты.

С целью профилактики рецидивов и метастазов дегранол целесообразно применять в до- и послеоперационном периодах.

Способ применения и дозы. Дегранол вводят внутривенно через день или ежедневно в суточной дозе 0,05—0,1 г (50—100 мг) для взрослых. Общая курсовая доза препарата определяется в каждом индивидуальном случае в зависимости от стадии заболевания, эффективности терапии и степени токсических проявлений. Она обычно составляет 800—1300 мг. При отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости дозу можно увеличить до 1500 мг. Продолжительность лечения 4—6 недель. Внутривенные инъекции производят медленно во избежание развития флебитов. Приготовленный раствор можно хранить только в течение суток. Иногда для лечения лимфогранулематоза и лимфосаркомы дегранол вводят капельным методом, что обеспечивает снижение до минимума побочных явлений при полном сохранении терапевтической активности.

При карциноматозе плевры или брюшины дегранол вводится внутриполостно по 100—200 мг с добавлением 0,5 %-го новокаина или прокаина. Инъекции повторяют через 4—5 дней, доводя общую дозу препарата до 1,0—1,5 г (1000—1500 мг).

В случае использования дегранола в комплексе с хирургическим вмешательством препарат в дозе 100 мг вводят внутривенно в течение 2 сут перед операцией, затем в дозе 200 мг — в регионарную артерию во время операции и в течение 2—3 сут — по 100 мг внутривенно после операции.

Дегранол может применяться перорально в виде драже, прежде всего для поддержания уже достигнутых ремиссий. Кроме того, драже назначают больным в промежутках между интенсивными курсами лучевой терапии, при старческих лимфоматозах, а также при лечении в амбулаторных условиях. Начальная доза препарата в драже составляет около 100 мг (2 драже), а поддерживающая — 50 мг (1 драже) в сутки. Ремиссия обычно наступает после приема 1,0—1,5 г препарата. Применение дегранола должно производиться под наблюдением врача с систематическим гематологическим контролем.

Побочное действие. Дегранол в терапевтических дозах обычно хорошо переносится больными. Он значительно менее токсичен, чем другие хлорэтиламины. При длительном применении редко вызывает раздражение пищеварительного тракта, не повреждает печени и почек. Как и другие цитостатики, препарат угнетает гемопоэз, вызывая прежде всего лейкопению со значительной лимфопенией, тромбоцитопению, а иногда и агранулоцитоз. Под защитой литической смеси (хлорпромазин + прометазин + пептидин) больные хорошо переносят даже повышенные дозы препарата. В случаях снижения числа лейкоцитов до 2,5 · 10^9 /л, а тромбоцитов ниже 100 · 10^9 /л препарат следует отменить и начать стимулирующую гемопоэз терапию.

В отдельных случаях могут возникнуть тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружение. Побочное действие дегранола имеет обратимый характер, при снижении дозы или отмене препарата оно проходит.

Противопоказания. Применение дегранола противопоказано при резком угнетении костномозгового кроветворения. Особая осторожность необходима при лечении больных, ранее получавших лучевую или химиотерапию. Препарат не следует назначать при обострении миелолейкоза, быстром нарастании гемоцитобластов в крови и прогрессирующей анемизации. Противопоказано применение его во время беременности и при недостаточной функции почек.

Форма выпуска и хранение. Дегранол выпускают в стерильных ампулах, содержащих по 50 мг кристаллического вещества, а также в виде драже. Одно драже содержит также 50 мг препарата.

Сохраняют в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Degranoli 0,05
D. t.d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Rp.: Degranoli 0,05
D. t. d. № 30 in drage
S. По 1—2 драже 2 раза в день после еды.

ДЕПОСТАТ — DEPOSTATUM

Синонимы: Depostat, Gestanoroncaproat, Gestronol — hexanoat, 19-Norprogesterone, 17 α-Hydroxy-Caproate, Primostal.

Депостат представляет собой 17α-гидрокси-19-норпрегнен-4ен-3, 20-диона капроната и является гестагеном с пролонгированным действием.

Показании к применению: гипертрофия простаты и прогрессирующая карцинома эндометрия.

Способ применения и дозы. Депостат вводится больным внутримышечно в суточной дозе 0,2 г (200 мг). Учитывая пролонгированное действие препарата, инъекции производят один раз в неделю. При показаниях и необходимости дозу можно удвоить без особых опасений.

Препарат выпускается в виде шприц-ампулы. Перед применением канюлю соединяют со стеклянным цилиндром. Для этого корпусом шприца необходимо нажать на твердую поверхность. Затем канюля шприца снимается и навинчивается на нарезку поршня.

Побочное действие. В период применения депостата у мужчин иногда появляется боль в области грудных желез, отмечается снижение потенции, временно задерживается сперматогенез. В отдельных случаях может нарушаться функциональное состояние печени. Поэтому у больных диабетом я с сопутствующими заболеваниями печени в процессе лечения рекомендуется контролировать ее функции, и в частности углеводный обмен.

Противопоказания. Депостат противопоказан больным с тяжелыми острыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, активной формой туберкулеза, при беременности. Больным эпилепсией, мигренью, бронхиальной астмой депостат следует назначать с осторожностью во избежание обострения этих заболеваний.

Форма выпуска и хранение. Депостат выпускается в шприц-ампулах, содержащих 200 мг препарата в 2 мл масляного раствора. В упаковке 5 ампул. Сохраняют препарат в темном прохладном месте.

Rp. Sol. Depostati oleosi 10 % — 2 мл
D. t. d. № 5 in ampull.
S. Для внутримышечных инъекций.

ДИБУНОЛ — DIBUNOLUM

Синонимы: бутилокситолуол, ДБПК, ионол, 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенол, топанол, ВНТ, ОВРС.

Дибунол — оригинальный отечественный препарат. Он относится к классу антиоксидантов — малотоксичных ингибиторов свободнорадикальных реакций. Исследование соединений такого рода было развернуто на основе выдвинутой академиком Н. М. Эмануэлем гипотезы о важной роли свободнорадикальных процессов в возникновении и развитии злокачественных опухолей.

HO, $C(CH_3)_3$, $(CH_3)_3C$, CH_3

Дибунол

Дибунол является мощным ингибитором окислительных процессов и в структуре не содержит известных цитотоксических группировок. Он представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, растительных маслах, эфире, хлороформе.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Токсичность дибунола незначительна. Он обладает широким спектром биологической активности, проявляет противоопухолевые, антиканцерогенные, противовоспалительные, радиозащитные и противосклеротические свойства, способен стимулировать процессы репаративной регенерации.

Так как дибунол практически нерастворим в воде и хорошо растворим в жирах, у животных обычно применяют его перорально. При введении дибунола в виде масляного раствора через зонд в желудок параметры острой токсичности оказались близкими для мышей и кроликов. Наиболее чувствительными к препарату оказались кошки, в меньшей степени крысы, а наименее чувствительными — морские свинки. По значениям полулетальной дозы мыши и крысы оказались одинаково чувствительны к препарату.

Уже в первые сутки после введения препарата в летальной дозе животные (кролики) отказываются от пищи, они теряют в весе, наступает их истощение, возникает диспепсия, значительно (в 10 раз) уменьшается количество внеклеточной жидкости, увеличивается выделение натрия и калия с мочой. Причиной гибели признается резкое нарушение водно-солевого обмена.

Собаки лучше переносят и значительно бо́льшие дозы дибунола. Важно, что препарат даже в высоких дозах не вызывает лейкопении. При пятикратном его введении в течение двух недель в МПД у собак токсических явлений не обнаруживается.

Длительное (в течение двух лет) введение мышам, крысам и собакам небольших доз препарата (до 0,1 %) с кормом показало, что функциональных и морфологических изменений в организме не возникает. У крыс признаков интоксикации не наблюдается даже при содержании в корме 0,8 % дибунола.

В хронических экспериментах не выявлено также тератогенного и мутагенного эффектов препарата и действия его на размножение животных в случаях, когда содержание его в пищевом рационе достигало 1 %, а также при разовом и многократном введении массивных доз (до 1 г/кг) в различные сроки до и после беременности. Не обнаружено также нарушений гемопоэза и морфологических изменений в органах животных. У крыс в процессе длительного введения 0,5 %-го дибунола с кормом (0,5 г/кг) через сутки отмечается увеличение массы печени на фоне значительного повышения ферментативной активности ее микросомной фракции и выделения с мочой аскорбиновой кислоты. При этом содержание препарата в брюшном жире возрастает больше у самок, чем у самцов. Максимум этих сдвигов наблюдается на 3-и сутки и сохраняется на том же уровне до прекращения введения препарата крысам. При этом отмечаются стабильность уровней холестерина, фосфолипидов и свободных жирных кислот в печени и отсутствие в ней морфологических изменений.

Дибунол не только ингибирует рост перевивных солидных опухолей животных, но проявляет противолейкозные и антиканцерогенные свойства. Он тормозит рост акридиновой саркомы мышей, саркомы 180, асцитной формы саркомы 37 и опухоли Эрлиха, а также карциносаркомы Уокера крыс.

У животных с перевивным и спонтанным лейкозом Л-IV лечение дибунолом приводит к нормализации картины крови и костного мозга,

значительному уменьшению увеличенных лимфатических узлов и особенно селезенки, увеличению продолжительности жизни животных и даже полному излечению в 25 % случаев. Продление жизни и нормализация картины крови и костного мозга отмечается у мышей с лейкозами La, NK/Ly и АР. У кроликов с карциномой Брауна — Пирс дибунол вызывает рассасывание первичной опухоли и обызвествление метастазов.

Дибунол полностью предотвращает канцерогенез в печени крыс, индуцируемый с помощью азокрасителя — *п*-диметиламиноазобензола. В печени даже не возникает морфологических изменений в виде аденом, кист, очагов холангиофиброза или цирроза, которые обычно предшествуют либо сопутствуют формированию злокачественных опухолей под влиянием указанного канцерогена (недифференцированные карциномы, холангиокарциномы и гепатомы). При этом препарат не вступает в непосредственное химическое взаимодействие с канцерогеном. В механизме столь четко выраженного антиканцерогенного эффекта препарата существенное значение имеет способность этого ингибитора тормозить связывание канцерогена с белками печени.

Дибунол обладает гипокоагулирующими и фибринолитическими свойствами. Под влиянием препарата заметно снижается тромбопластическая активность крови, что выражается в удлинении времени рекальцификации и уменьшении потребления протромбина в плазме. Действие дибунола на свертывание крови и фибринолиз обусловлено его влиянием не только на плазменные липопротеиды, но и на активность гемокоагулирующих и фибринолитических субстанций в эритроцитах и тромбоцитах. Кумулятивные свойства препарата выражены слабо.

Фармакокинетика и метаболизм. Характерными особенностями дибунола являются его высокая липофильность и гепатотропность, а также скорость перехода препарата из крови в тканевые структуры и накопление его в опухоли. При однократном внутривенном введении препарата интактным крысам происходят быстрый переход и значительное накопление его в жировой ткани и органах. Уже через 5—15 мин после введения дибунола максимальная концентрация его в крови резко снижается, через 30 мин содержание в органах превышает уровень в крови в 5—15 раз, а через 1 ч в жировой ткани — в 20 раз. Максимальная концентрация препарата в органах достигается за короткое время: в печени — за 15 мин, почках, селезенке, головном мозге — за 30 мин, в жировой ткани — за 1 ч. Константа элиминации дибунола из крови 2 ч. Кинетика препарата в крови и тканях после введения его в желудок или внутрибрюшинно отличается незначительно. Дибунол хорошо всасывается из пищеварительного тракта. После однократного введения дибунола интактным животным внутрибрюшинно концентрации его в крови, почках, печени и жировой ткани практически одинаковы. Максимальный уровень препарата в крови определяется через час, а спустя 6—8 ч обнаруживаются лишь его следы; в печени концентрация препарата достигает максимума через 1—2 ч и превышает уровень в крови в 8—11 раз.

Установлено наличие энтерогепатического цикла циркуляции дибунола в организме, при котором введенный препарат попадает в кровь, затем в печень, откуда переходит в пищеварительный тракт и вновь возвращается в печень. Печень является основным местом накопления циркулирующего в организме (недепонированного) дибунола. На фоне выраженной гепатотропности препарата отмечается повышение активности микросомальной фракции печени. За сутки высокая концентрация его в печени изменяется незначительно. Выводится препарат с мочой.

Однократное внутрибрюшинное и пероральное введение дибунола животным с опухолями имеет некоторые отличия. При внутрибрюшинном введении дибунола максимальная концентрация в крови определяется позднее, чем при внутривенном применении,— через 4 и 2 ч соответственно. При этом наиболее высокое содержание ^{14}C-метки отмечается в плазме, где уровень радиоактивности в 100 раз выше, чем в форменных элементах. Период полувыведения при этом также увеличен (1,5—2,5 ч). После перорального применения с мочой экскретируется до 60 % введенной дозы. Выведение дибунола завершается на 4—5-й день. Медленнее препарат поступает в печень и в 2 раза медленнее выводится, хотя содержание его в печени в 8—10 раз выше, чем в крови.

Высокие концентрации препарата, превышающие в 6—8 раз уровень его в крови, обнаруживаются в ткани карциносаркомы Уокера. С повышением дозы дибунола содержание препарата в опухоли и время его полувыведения из опухоли увеличиваются в 2 раза.

Липофильные свойства препарата также проявляются четко. В подкожной жировой клетчатке препарат накапливается медленнее, но удерживается довольно длительное время. Максимальная концентрация дибунола (в 30—40 раз выше, чем в крови) определяется в жировой ткани через 6—8 ч (период полувыведения 30 ч). Эти данные свидетельствуют о бо́льшем накоплении препарата в жировой ткани, чем в паренхиматозных органах.

Константа скорости абсорбции дибунола после перорального и внутрибрюшинного введения составляет 0.3 ч.

При многократном введении здоровым животным препарат интенсивно депонируется в жировой ткани и стабильно содержится в ткани опухоли и печени даже после прекращения его введения.

После многократного внутрибрюшинного введения препарата опухолевым животным (при относительно стабильном его содержании в крови) на 2-е сутки в опухоли и печени происходит постепенное повышение его содержания. Еще через сутки концентрация препарата в опухоли почти в 2 раза превышает его уровень в печени, а через 4 сут содержание его в этих тканях примерно одинаково. Высокий уровень накопления препарата обнаруживается в жировой ткани: на 3-и сутки он выше, чем в опухоли и печени, в 20—40 раз, а к концу недели уменьшается в 3 раза.

Содержание дибунола в крови у онкологических больных при приеме внутрь зависит от лекарственной формы препарата. Он незначительно всасывается из пищеварительного тракта.

У больных раком мочевого пузыря после однократного применения препарата в таблетках максимальные концентрации его в крови определяются через 2—4 ч. Дозы препарата в желатиновых капсулах и микрокапсулах с масляным раствором в 3—4 раза ниже, чем в таблетках. Период полувыведения препарата в этих случаях составляет 3—5 ч.

После длительного перорального применения дибунол в большом количестве содержится в крови онкобольных в течение недели, а небольшие концентрации его можно обнаружить даже через месяц. Выводится он преимущественно через пищеварительный тракт (до 77 % в сутки) и лишь в незначительных количествах — с мочой.

При внутрипузырном введении дибунола в виде 10 %-го линимента больным раком мочевого пузыря концентрация его в крови постепенно увеличивается, а в моче он обнаруживается через 24 ч.

После эндолимфатического введения 10 %-го раствора препарата в йодолиполе больным раком прямой кишки высокое содержание его продолжительное время обнаруживается во всех региональных лимфоузлах, вплоть до парааортальных. Максимум накопления дибунола в крови наблюдается на 10—13-е сутки. Постепенное поступление ди-

бунола в кровь обусловливает снижение диссеминации опухолевых клеток в организме и приводит к ослаблению метастазирования.

Значительные количества дибунола выделяются с фекалиями. При введении дибунола, меченного по ^{14}C в разных положениях углеродного атома, с фекалиями выделяется бóльшая часть метки, чем с мочой. При этом в выделениях за первые 4 сут определяется до 90 % введенной метки, а через 8—10 сут выведение препарата завершается.

Вопросы биотрансформации дибунола пока еще окончательно не выяснены. Пусковым звеном в цепи его превращений является микросомальная фракция печени, ферментативная активность которой, судя по изменениям скоростей диметилирования, гидроксилирования и окисления, заметно повышается (более чем вдвое). Особенно значительна активация фермента, окисляющего дибунол до его гидроксиметилпроизводного и требующего присутствия кислорода и НАД·Н, при оптимуме pH 7,4.

Предполагают, что одним их основных путей метаболизма дибунола в организме животных является окисление метильной группы до соответствующего спирта, альдегида и кислоты с дальнейшим образованием коньюгатов окисленных форм с глицином, ацетилцистеином, цистином, глюкуроновой и серной кислотами. Окисление в третбутильных группировках происходит только в организме человека. Указанные видовые различия, по-видимому, и обусловливают различную скорость экскреции дибунола.

Механизм действия. Дибунол, как и другие ингибиторы свободнорадикальных процессов (СРП), обладает способностью подавлять окислительно-восстановительные процессы в опухолевых клетках (биологическое окисление и гликолиз), уменьшать в клетках содержание РНК, подавлять синтез белка, проявлять радиомиметическое действие. Высокая антиокислительная активность дибунола обусловлена тем, что гидроксильная группа препарата экранирована двумя третбутильными группировками, что обеспечивает также стабильность соответствующего феноксильного радикала.

Некоторые ингибиторы СРП (в соответствующих концентрациях) как в изолированных системах, так и на клеточном уровне заметно подавляют активность большинства дегидрогеназ, цитохромоксидазы, избирательно угнетают процессы гликолиза в опухолевых клетках. Ферменты гликолиза более чувствительны к ингибиторам СРП, чем сукцинатдегидрогеназа — одна из основных дегидраз биологического окисления. Этим, по-видимому, можно объяснить более высокую чувствительность опухолевых клеток к воздействию ингибиторов, поскольку опухоль, в отличие от нормальных тканей, значительную часть энергии получает за счет гликолиза.

Опухолевые клетки после воздействия ингибиторов СРП теряют способность к дальнейшей перевивке, содержание РНК в них уменьшается, подавляются митотическая активность и размножение, увеличивается число хромосомных аберраций. Являясь мощным ингибитором окислительных процессов, дибунол влияет на перекисное окисление нормальных и опухолевых тканей в организме.

Среди многообразия биологических эффектов, вызываемых соединениями этой группы, наиболее важным является их действие на проницаемость клеточных мембран, выражающееся в усилении антиокислительной активности липидного компонента, что может оказывать влияние на транспорт ряда веществ в клетку.

Изучение влияния дибунола на митотический цикл клеток лейкоза La показало, что препарат не вызывает в первые трое суток существенных изменений митотического индекса и включения ^{3}H-тимидина. Это может, вероятно, свидетельствовать об отсутствии влияния

его на периоды S и G_2. Лишь в очень высоких дозах через 24 ч наблюдается уменьшение доли меченых клеток и интенсивности включения в них ^{3}H-тимидина.

В МПД дибунол не влияет на включение ^{14}C-формиата в ДНК асцитных клеток опухоли Эрлиха in vivo и клеток культуры ткани рака гортани человека Hep-2, но подавляет на 40 % синтез РНК путем торможения включения аминокислот и на 60 % снижает синтез белка. Высказывается точка зрения, что торможение синтеза РНК, угнетение процессов транскрипции в опухолевых клетках и подавление синтеза белка in vivo и in vitro обусловливают антибластическое действие препарата.

Показания к применению. В клинике дибунол рекомендован для лечения рака и папилломатоза мочевого пузыря. Препарат может применяться самостоятельно при невозможности хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Положительные результаты можно получить при применении дибунола в предоперационном периоде для уменьшения размеров опухоли и ослабления перифокального воспалительного процесса, а также в комбинации с лучевой терапией.

При полихимиотерапии рака мочевого пузыря дибунол проявляет себя не только как антибластический препарат, но и как эффективное средство против ранних и поздних лучевых циститов.

Способ применения и дозы. Дибунол применяют в виде внутрипузырных инстилляций. Непосредственно перед применением 10 мл линимента разбавляют новокаином (25—30 мл 0,25—1 %-го раствора) до консистенции, пригодной для внутрипузырного введения, а затем 35—40 мл полученной жидкой эмульсии вводят шприцем через катетер в опорожненный мочевой пузырь, предварительно промытый антисептическим раствором. Больной должен удерживать дибунол в мочевом пузыре в течение 2—3 ч.

Инстилляции препарата производят ежедневно. Для получения противовоспалительного эффекта требуется 10—15 (иногда меньше), а для противоопухолевого эффекта — не менее 25 инстилляций. При отсутствии улучшения лечение прекращают. При субъективном и объективном улучшении лечение может быть продолжено в течение 30—45 дней для достижения максимального эффекта.

В случае клинических показаний курсы химиотерапии дибунолом можно повторять.

Побочное действие. Дибунол обычно хорошо переносится больными и не вызывает токсических проявлений. В случае возникновения осложнений, связанных с многократной катетеризацией (уретриты, простатиты, орхоэпидидимиты), препарат отменяют.

Противопоказания. Лечение дибунолом не рекомендуется при значительном прорастании опухоли мочевого пузыря в перивакулярную клетчатку и наличии метастазов, при массивной гематурии, азотемии, явлениях острого пиелонефрита, при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. В случае расположения опухоли в области шейки мочевого пузыря существует опасность травмирования опухоли во время многократных катетеризаций.

Форма выпуска и хранение. Дибунол выпускают в виде 5 %-го и 10 %-го линимента в упаковках по 25 и 12 г соответственно. Хранят в прохладном темном месте, не допуская замораживания.

Rp.: Linimentum Dibunoli 10 % — 12,0
D. S. Одна упаковка. Для внутрипузырных инстилляций.

Rp.: Linimentum Dibunoli 5 % — 25,0
D. S. Одна упаковка. Для внутрипузырных инстилляций.

ДИЙОДБЕНЗОТЭФ — DIJODBENZOTEPHUM

Дийодбензотэф относится к препаратам алкилирующего типа действия группы этилениминов, в частности к производным диэтилентриамидов — производным фосфорной кислоты. Это оригинальный отечественный препарат. Представляет собой N-2,5 -дийодбензоил-N′, N′, N″, N″-диэтилентриамид фосфорной кислоты.

Отличительной особенностью препарата является то, что в ароматическом бензольном ядре содержатся два атома галогена — йода, расположенные в *орто-* и *мета-* положениях.

Природа этого соединения, положение и количество заместителей в ароматическом ядре наложили отпечаток не только на физико-химические свойства, но и на токсичность и противоопухолевое действие препарата.

Дийодбензотэф

Дийодбензотэф представляет собой белый с кремовым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, не гигроскопичен, практически нерастворим в воде и физиологических растворителях, плохо растворим в спирте, диметилформамиде. При нагревании препарат полимеризуется.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В основном дийодбензотэф действует по типу производных этилениминов, однако обладает меньшей токсичностью. В связи с плохой его растворимостью фармакологические исследования проводились при пероральном применении препарата. Токсические проявления наблюдаются уже в первые сутки после введения препарата в полулетальной дозе: животные становятся малоподвижными, вялыми, у них снижается аппетит. Признаки общего угнетения и адинамии постепенно нарастают, у животных появляются жажда, диспепсия, уменьшается масса тела, отмечается кратковременное снижение кровяного давления. В течение последующих 2—3 сут развивается прогрессирующая лейкопения с лимфо- и гранулоцитопенией, а также тромбоцитопения, гипоплазия и даже аплазия костного мозга.

После применения препарата в LD_{100} при патоморфологическом исследовании обнаруживаются характерные для этилениминов изменения в кроветворной системе, лимфоидных органах и пищеварительном тракте. Уже на 3—5-е сутки в органах животных развиваются дистрофические и некробиотические изменения. В толстом и тонком кишечнике возникают очаговый некроз слизистой оболочки, обширные кровоизлияния, в печени — небольшие очаги некроза, белковая и жировая дистрофия, в почках — дистрофические изменения эпителия канальцев, в щитовидной железе — разжижение и выведение коллоида, деформация железистых полостей, дистрофия клеток фолликулярного эпителия с последующей десквамацией в просвет полости. У собак часто возникают кровоизлияния и отек легких. В дозе, равной LD_{50}, препарат оказывает характерное лейкопеническое действие, угнетая в большей мере лимфопоэз и оказывая более мягкое действие нв грану-

лоцитопоэз. Высокая чувствительность к препарату лимфоидных элементов костного мозга, селезенки и лимфатических узлов обусловлена его лимфотропным действием. Возникают также изменения со стороны эритропоэза.

В субтоксических дозах применение препарата у собак приводит к общему угнетению, потере активности, отказу от пищи, появлению диареи, снижению массы тела, прогрессирующей лейкопении. При этом обнаруживаются редукция фолликулов селезенки, выраженное обеднение клеточного состава костного мозга с морфологическими изменениями в элементах гемопоэза. Препарат оказывает иммунодепрессивное действие.

После применения препарата в МПД явления общего угнетения выражены слабо, потеря массы незначительна, возникающие нарушения нестойкие, и через неделю они проходят. При этом улучшается аппетит, нормализуется масса тела.

Наиболее ранним и характерным побочным эффектом является нарушение гемопоэза, проявляющееся в виде умеренной лейкопении (уменьшении числа лейкоцитов на 30—45 %). Содержание гемоглобина и эритроцитов, а также миелограмма существенно не изменяются. Восстановление картины крови происходит в течение 7—10 сут. Степень угнетения кроветворения зависит от дозы и режима применения препарата. В бо́льшей мере угнетение лейкопоэза и тромбоцитопоэза выражено при ежедневном приеме препарата.

У дийодбензотэфа высокий химиотерапевтический индекс. Курсовое введение препарата в лечебных дозах не вызывает нарушений функций сердца, легких, печени, почек и пищеварительного тракта. Даже в высоких концентрациях препарат оказывает слабое воздействие на работу изолированного сердца лягушки, существенно не изменяя амплитуды и ритма сердечных сокращений, а также на гладкую мускулатуру изолированного кишечника. Адренолитическое действие отсутствует.

Морфологически не выявлено существенных патологических изменений внутренних органов. Однако после многократного перорального применения препарата в терапевтическом режиме наблюдается раздражение слизистой желудка, которое проявляется в гиперемии и повышении секреции слизи. Дийодбензотэф обладает кумулятивным свойством.

Одной из особенностей дийодбензотэфа является наличие у него противовоспалительных и выраженных анальгетических свойств. Препарат не проявляет местно-раздражающего действия при нанесении на кожу кролика 0,1—10 % раствора. Слабое местно-раздражающее действие с умеренной гиперемией сосудов отмечается при закапывании 0,1—10 % водно-спиртовых растворов препарата в конъюнктивальный мешок глаза кролика.

У собак после курсового введения препарата в терапевтическом режиме не отмечается каких-либо существенных изменений в поведении. Они остаются активными, аппетит не ухудшается.

В эксперименте дийодбензотэф проявляет довольно высокую антибластическую активность на большом спектре опухолей различного генеза. Особенно чувствительными к препарату оказались перевивные модели опухолей мышей, довольно устойчивые к химиотерапии. В 30 % случаев отмечается полная задержка развития асцитной формы опухоли Эрлиха, у остальных животных — заметное увеличение продолжительности жизни. Рост саркомы 180 препарат тормозит на 99,2 % при 20—50 % излечения животных. Весьма эффективным оказался препарат при опухолях крыс. Развитие карциномы почки РА и саркомы 45 он тормозит на 95—100 % при 50—100 % излечения, карци-

номы Герена и саркомы Йенсена — на 99,7 % при 60 % излечения, карциномы РС-1 — на 85 ,6 %. Высокочувствительными к препарату оказались также саркома М-1 (78,8 %), холангиома печени (85,5 %) и лимфосаркома Плисса (69,9 %).

Морфологически эффект проявляется в гибели основной массы опухолевых клеток, исчезновении или резком сокращении числа митозов, выраженных дегенеративных и дистрофических изменениях в сохранившихся клетках, снижении содержания ДНК, угнетении активности холинэстераз в опухолевых элементах.

Значительную противоопухолевую активность проявляет препарат и при карциноме Брауна — Пирс у кроликов. Он тормозит развитие опухолевого процесса на 75 %. Одним из положительных свойств препарата является низкая обратимость его противоопухолевого действия при относительно высокой обратимости токсического действия — восстановление лейкопоэза происходит в течение одной недели. Это свидетельствует о более высокой избирательности действия препарата по сравнению с другими аналогичными веществами.

Антибластический эффект препарата обычно довольно стойкий и проявляется в широком диапазоне доз, т. е. препарат обладает большой широтой терапевтического действия.

Фармакокинетика. Распределение препарата по органам и тканям животных происходит в течение часа после перорального его введения. С помощью γ-4 (нитробензил) пиридина показано, что дийодбензотэф медленно поступает из пищеварительного тракта в кровь. Максимальное накопление меченого ^{32}Р-препарата происходит в желудке, тонком кишечнике и прямой кишке. Высокая интенсивность включения метки обнаруживается в гипофизе, щитовидной железе, почках, молочной железе, печени, мочевом пузыре. Несколько ниже она в селезенке, тимусе, сыворотке крови, сердце, половых железах, еще ниже — в надпочечниках, внутриглазной жидкости, головном мозге. Избирательного накопления препарата в ткани опухоли не обнаружено. В опухоль препарат поступает значительно медленнее и столь же медленно из нее выводится. Максимум накопления радиоактивности в опухолевой ткани отмечается через 3 ч после введения дийодбензотэфа, при этом высокие показатели содержания метки сохраняются в ней до 3 сут. Выделяется препарат преимущественно через пищеварительный тракт. Максимальный уровень метки определяется в кале на 2-е сутки после введения меченого препарата. Выведение дийодбензотэфа и меченых продуктов его биотрансформации с мочой происходит в значительно меньшей мере, хотя в течение первых суток уровень радиоактивности в моче довольно высок.

Механизм действия. В механизме цитостатической и общей биологической активности дийодбензотэфа, как и других производных этилениминов, большое значение имеет нарушение обмена нуклеиновых кислот. Под влиянием препарата в терапевтических дозах отмечается раннее и стойкое уменьшение содержания ДНК (на 25—50 %) в ткани опухоли. При этом в большинстве клеток наблюдаются разбухание ядер, бледная гомогенная их окраска, гранулы ДНК интенсивно окрашиваются и располагаются у ядерной оболочки. Высокочувствительной к препарату оказалась и двенадцатиперстная кишка, в которой содержание ДНК уменьшается уже после двух инъекций дийодбензотэфа. Позднее снижается содержание ДНК в селезенке и цельной крови, а в печени оно существенно не изменяется. Важная роль в механизме действия принадлежит и повреждениям ферментных систем. Дийодбензотэф проявил себя ингибитором холинэстеразы. В процессе химиотерапии обычно происходит угнетение активности истинной и ложной холинэстераз в ткани опухоли, селезенки и тонкого кишеч-

ника. Нормализуется активность щелочной и кислой фосфатаз в сыворотке крови опухоленосителей и несколько снижается активность этих ферментов в сыворотке крови интактных крыс. Существенное значение в механизме действия имеет также реакция алкилирования препаратом сульфгидрильных групп тканевых белков и белковых соединений

Показания к применению. В клинике дийодбензотэф применяется для лечения рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака мочевого пузыря.

Существенным преимуществом дийодбензотэфа является возможность перорального его применения у больных. Он может назначаться в послеоперационном периоде, а также в запущенных случаях заболевания при генерализации процесса.

Способ применения и дозы. Препарат применяется внутрь натощак в суточной дозе 0,2—0,3 г (200—300 мг) через день или ежедневно. Рекомендуется таблетки запивать молоком или водой. Наиболее эффективной является суточная доза препарата 300 мг (6 таблеток по 50 мг каждая) при приеме внутрь через день в течение 2 недель. В дальнейшем препарат в той же суточной дозе принимают через 2 дня, доводя курсовую дозу до 2,5—3,0 г. Суточная доза может быть принята одновременно (лучше на ночь) или разделена на три приема в день.

Побочное действие. Дийодбензотэф малотоксичен. Тем не менее в период приема препарата у больных с повышенной чувствительностью могут наблюдаться явления йодизма: повышение температуры, насморк, слезо- и слюнотечение, тошнота, кожные проявлении, рвота. Наиболее часто могут возникать нарушения гемопоэза: лейкопения и тромбоцитопения. Появление тошноты не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом.

Противопоказания. Применение препарата противопоказано при резком истощении организма, в терминальной стадии заболевания, при лейкопении, тромбоцитопении, анемии, тяжелых сопутствующих заболеваниях: активном туберкулезе, паренхиматозном гепатите, нефрите, тяжелой недостаточности кровообращения.

Форма выпуска и хранение. Дийодбензотэф выпускается в таблетках серовато-розового цвета по 0,05 г (50 мг), расфасованных по 100 шт. в темные стеклянные флаконы. Хранить препарат следует в защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Dijodbenzotephi 0,05
D. t. d. № 60 in tabul.
S. По 2 таблетки 2—3 раза в день после еды.

ДИПИН — DIPINUM

Дипин — препарат, созданный одновременно и независимо в Советском Союзе и США на основе 1,4-пиперазиндифосфорной кислоты; относится к группе ее этилениминопроизводных. По химическому строению это тетраэтиленамид 1,4-пиперазиндифосфорной кислоты.

Представляет собой белый, кристаллический порошок без запаха, хорошо растворимый в воде, спирте и хлороформе, малорастворим в бензоле, практически нерастворим в эфире. Водные растворы его легко гидролизуются, поэтому готовить их надо непосредственно перед употреблением.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Для дипина характерно медленное нарастание интоксикации: постепенно усиливается вялость животных, ухудшается аппетит, прогрессируют лейко- и тромбоцитопения, затем появляются жажда, диарея, воспа-

ление слизистых оболочек глаз, нередко с кровянистыми выделениями. Препарат не влияет на центральную нервную систему. При патоморфологическом исследовании органов животных обнаруживаются нарушения в органах кроветворения, лимфоидного аппарата и пищеварительного тракта. Дегенеративно-дистрофические изменения возникают в толстом и тонком кишечнике, печени, почках, отмечаются кровенаполнение и очаги кровоизлияния в паренхиматозных органах, атрофия лимфоидной ткани в селезенке, тимусе, лимфатических узлах. Наиболее характерны нарушения гемопоэза. Даже после введения препарата в МПД и терапевтических дозах развивается умеренная лейкопения, обусловленная уменьшением главным образом числа лимфоцитов, а также тромбоцитопения, иногда анемия. Особенно значительно и стойко снижается число лимфоцитов, тогда как число гранулоцитов после кратковременного уменьшения быстро (в течение 4—5

Дипин

дней) восстанавливается до исходного уровня, а иногда и превышает его. Лимфотропное действие препарата проявляется в атрофических изменениях в селезенке, тимусе, лимфоузлах, костном мозге. Изменения эти, как правило, неглубокие и нестойкие.

Дипин обладает довольно высокими кумулятивными свойствами — индекс кумуляции биологического действия составляет 81. Значительную тропность проявляет препарат к эндокринной системе. В МПД как у интактных, так и у опухолевых животных наряду с атрофией вилочковой железы он вызывает гипотрофию гипофиза, семенников, щитовидной железы с изменениями в структуре, указывающими на ее гипофункцию, а также незначительную гипертрофию надпочечников с уменьшением содержания аскорбиновой кислоты, а иногда с повышением содержания кетостероидов. В пищеварительном тракте могут возникать язвенно-геморрагические изменения.

Под влиянием дипина повышается свертываемость и ингибируется фибринолитическая активность крови, угнетается продукция циркулирующих антител. У дипина довольно высокий химиотерапевтический индекс, он не оказывает местно-раздражающего действия.

При выраженном противоопухолевом эффекте препарат способствует нормализации водно-солевого обмена у животных. При этом снижается водный баланс организма, обычно повышенный в процессе роста опухоли. Увеличение диуреза идет при неизмененном потреблении воды и отсутствии изменений в экскреции эндогенного креатинина, что свидетельствует о снижении реабсорбции воды в почечных канальцах. Усиливается экскреция с мочой ионов натрия и калия, задержанных в организме при росте опухоли, что приводит к нормализации электролитного состава крови. В опухолевой ткани также происходит снижение содержания воды, солей натрия и калия.

При парентеральном введении мышам дипин проявил довольно высокую противоопухолевую активность. Рост таких опухолей, как саркома Йенсена, саркома 45, саркома АК и саркома М-49, препарат тормозит на 95—100 %. При этом во многих случаях отмечается по-

степенное исчезновение опухолей. Препарат ингибирует рост саркомы М-1, саркомы 536 крыс, а также такой устойчивой опухоли, как саркома 180, на 60—80 %. В солидных опухолях после лечения дипином появляется полиморфизм опухолевых клеток, увеличиваются их размеры, происходят дегенеративно-дистрофические изменения в ядре и цитоплазме с последующей гибелью клеток при явлениях кариолиза, кариопикноза и разрыва ядерной оболочки. На месте погибших опухолевых элементов происходит разрастание соединительной ткани. Слабый антибластический эффект проявляет препарат при опухоли Эрлиха. Не отмечено эффекта при карциноме Брауна — Пирс кроликов и аденокарциноме молочной железы мышей. При пероральном применении дипина ингибирующего действия на рост трансплантированных опухолей крыс и мышей не выявлено.

Цитостатическое действие препарата обнаружено также в условиях тканевых культур. В концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ дипин оказывает повреждающее действие на клетки культуры саркомы Таращанской и саркомы 180, вызывая торможение роста эксплантатов на 70—74 %. В то же время в росте клеточных культур сердца куриного эмбриона существенных отклонений не выявлено, что свидетельствует о высокой избирательности действия препарата. Малочувствительными к нему оказались культуры злокачественных внутримозговых опухолей человека.

Препарат в эксперименте проявил выраженную антилейкемическую активность при лимфолейкозе Л-IV и лейкозе La, продлевая продолжительность жизни животных на 60—75 % и более. Хороший эффект получен также при перевивной гранулоцитарной хлоролейкемии крыс.

Фармакокинетика и метаболизм. В организме происходит быстрая биотрансформация ^{14}C-дипина с образованием не менее 8 метаболитов. Конечным продуктом метаболизма является фосфат-йон. Предполагается, что в организме происходит последовательное раскрытие этилениминных циклов с образованием соответствующих 2-хлорэтиламинов, их последующей детоксикацией и превращением в соответствующие 2-оксиэтиламины. Затем происходят разрыв фосфамидной связи, образование фосфат-йона и пиперазина.

Распределение препарата в организме определяется характером его внутритканевого связывания. Установлено, что основное количество ^{32}P-дипина или его активных метаболитов непрочно связывается с тканями, что может быть одной из причин быстрого выведения его из организма. Лишь около 5 % препарата находится в прочной связи, что, возможно, и обусловливает проявление цитотоксического эффекта.

После однократного внутривенного введения животным ^{32}P-дипина он очень быстро выводится из крови: через 20 мин обнаруживается 1,5 %, а через 45 мин — 0,4 % введенной радиоактивности. Высокая исходная концентрация выявлена в печени и почках. Через 15 мин наибольшая удельная радиоактивность определялась в крови, печени, почках, легких, тонком кишечнике, затем в селезенке, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, опухоли. Обнаружена тропность препарата или продуктов его метаболизма к органам эндокринной системы, особенно гипофизу. Низкие показатели радиоактивности выявлены в мышцах, костном мозге, кости. В головном мозге метка практически не выявлена. Через 1 ч максимальная радиоактивность определяется в гипофизе, почках и печени, а минимальная — в костной ткани. Радиоактивность остальных органов и опухоли (саркома 45) примерно одинакова. В последующие 2 ч отмечается быстрое уменьшение содержания изотопа почти во всех органах. Особенно медленно он выводится из гипофиза и надпочечников, и через 4 ч радиоактивность

этих органов превосходит таковую всех остальных. В то же время изотоп очень быстро выводится из ткани легкого. Спустя 6 ч и позднее содержание ^{32}P почти во всех органах постепенно снижается, за исключением костного мозга, в котором активность сохраняется примерно на одном уровне в течение 18 ч. В опухолевой ткани изотоп ^{32}P накапливается в относительно меньшем количестве, чем в остальных органах, и не фиксируется в лимфоидной ткани.

Через 18 ч радиоактивность относительно равномерно распределяется в большинстве органов и составляет в среднем 0,19—0,3 %. Наименьшее содержание изотопа в крови и кости, наибольшее — в костном мозге. Содержание изотопа в крови к концу первых суток незначительно и в виде следов обнаруживается в течение последующих 7 сут. Спустя 1—2 сут отмечается дальнейшее снижение содержания изотопа в органах до фоновых величин либо он вовсе не определяется. Лишь в гипофизе и надпочечниках отмечается вторичный подъем радиоактивности. Характер распределения ^{32}P-дипина при внутривенном и подкожном введении в основном сходен. Меченый препарат и продукты его биотрансформации выводятся преимущественно с мочой (только за первые сутки — до 75 % введенной активности).

Внутриклеточное распределение характеризуется тем, что максимальная радиоактивность — до 50 % — определяется через 2 ч в ядрах клеток печени и селезенки, около 30 % — в микросомах и митохондриях и примерно 20 % — в гиалоплазме. Через 18 ч происходит резкое перераспределение метки: до 90 % введенной радиоактивности обнаруживается в гиалоплазме и лишь около 1 % — в ядрах, что свидетельствует, по-видимому, о слабом связывании дипина с нуклеиновыми кислотами.

^{14}C-дипин, содержащий радиоактивную метку в этилениминогруппах, в организме подвергается быстрым превращениям. Уже в первые часы содержание неизмененного препарата в крови резко снижается. В моче через 3 ч определяется лишь 50 %, а через 5 ч — 30 % нетрансформированного соединения. Через сутки с мочой выделяются лишь радиоактивные продукты биотрансформации меченого дипина.

В ранние сроки в распределении ^{14}C- и ^{32}P-дипина в организме интактных крыс обнаружено много общего. После однократного внутривенного введения уже в течение первых минут ^{14}C-дипин обнаруживается в крови, причем максимум радиоактивности определяется уже через 15—30 мин. Постепенно в течение 4 ч радиоактивность крови снижается до нуля. В интервале времени от 30 мин до 3 ч происходит снижение уровня метки во всех органах, а через 4 ч — повторное увеличение его в печени и эндокринных органах.

Меченый препарат и продукты его биотрансформации быстро выводятся из организма, в основном с мочой. За 4,5 ч выводится 3 % радиоактивности, при этом кроме неизмененного препарата в моче обнаруживается еще 7 его различных меченых метаболитов.

Совпадение результатов по фармакокинетике ^{14}C- и ^{32}P- дипина, наблюдаемое в течение первого часа после их введения, может, вероятно, свидетельствовать о том, что в этот отрезок времени не происходит расщепления препарата по связям азот — фосфор (N—P). В этот период радиоактивность регистрируется в соединении, несущем остаток 1,4-пиперазин-дифосфорной кислоты. Существенные различия в фармакокинетике двух меченых форм дипина выявляются в более поздние сроки, когда, возможно, и происходит расщепление связей N—P, в результате чего образуется фосфат-йон, за счет которого, очевидно, метка ^{32}P определяется в органах и тканях более длительное время, чем метка ^{14}C.

Несколько иная картина распределения дипина, меченного по углероду в пиперазиновой части молекулы, наблюдается после внутрижелудочного его введения. Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта, причем наиболее интенсивно он резорбцируется из тонкого кишечника. Уже через 4 ч в организме животных отмечается максимум накопления метки, причем на долю опухоли приходится 2,32 %. Наибольшая концентрация изотопа определяется в почках, легких и эндокринных органах. Низкие показатели радиоактивности в лимфоузлах, поджелудочной железе, надпочечниках, опухоли, костной ткани, мышцах и костном мозге. Содержание радиоактивной метки в крови, почках, селезенке, опухоли, лимфоузлах в течение 2 суток после введения ^{14}C-дипина выше при внутрижелудочном, чем при внутривенном введении.

Меченый препарат и его метаболиты довольно быстро удаляются из органов и тканей. При этом наименьшая активность определяется в мышцах, тонкой и толстой кишке, печени, почках и селезенке. Более прочно связан меченый препарат в ткани опухоли, особенно в периферических ее участках

Характерно, что даже при внутрижелудочном введении основная часть (до 76,3 %) метки выделяется с мочой в первые 3 сут и лишь 22,4 % введенной радиоактивности — с калом.

Имеются также данные о распределении ^{32}P-дипина в организме больных гемобластозами. Уже через 15 мин после внутривенного введения больным меченого препарата содержание его в крови уменьшается в 8 раз, через 1 ч — в 10 и более раз, а через 24 ч выявляются лишь его следы. В это время содержание изотопа в костном мозге намного превышает таковое в крови. У больных ^{32}P-дипин выводится главным образом с мочой в течение первых суток.

Механизм действия. Механизм действия дипина, как и других известных фосфорамидов, сводится к нарушению биосинтетических процессов нуклеопротеидного и белкового обменов. Препарат уменьшает содержание ДНК и РНК в опухолевой клетке и изменяет вязкость растворов ДНК. Однако дипин не влияет на процессы инициации синтеза ДНК, т. е. на переход G_1 в S фазу, и не препятствует нормальному завершению процесса синтеза ДНК и самого митоза.

Дипин способен задерживать или останавливать клеточное деление. Этот антимитотический эффект связывают либо с нарушениями в S-фазе, либо с блокированием перехода клеток по циклу в G_2 фазе.

Учитывая структурные особенности молекулы дипина, содержащей пиперазин, предполагается возможность участия пиперазинового цикла в обменных процессах белковой молекулы путем более активного включения его в биосинтез белка и изменения свойств ферментов. Не исключено, что в организме препарат выступает как окислитель с последующей инактивацией энзимов.

У здоровых животных дипин способен значительно повышать активность растворимой АТФ-азы в селезенке, вилочковой железе, тогда как активность фермента в печени существенно не изменяется. Столь же выраженное повышение активности фермента выявлено и у опухолевых животных, особенно в вилочковой железе и опухоли, в меньшей степени — в селезенке.

В опухолевых клетках происходит значительное угнетение интенсивности дыхания и гликолиза, что может свидетельствовать о нарушениях энергетического обмена и процессов фосфорилирования в результате повреждений митохондриального и лизосомного аппарата клетки, что приводит к активации катаболических ферментов.

В последнее время высказывалась точка зрения, что в механизме

противоопухолевого действия важной составляющей является плазматическая мембрана клетки.

Высокая тропность дипина к органам эндокринной системы, значительные изменения, которые препарат вызывает в гипофизе, щитовидной железе и надпочечниках, а также зависимость его антибластической активности от функционального состояния этих желез внутренней секреции позволяют признать их важную роль в опосредованной реакции на препарат.

Показания к применению. Дипин применяется главным образом при лейкемических формах хронического лимфолейкоза, протекающего с опухолевидными разрастаниями и лейкоцитозом свыше $75 \cdot 10^9$/л, при наличии резистентности к рентгенотерапии или неэффективности кортикоидных препаратов, а также при ретикулосаркоматозе.

Эффект лечения этих заболеваний выражается в клинико-гематологической ремиссии и улучшении общего состояния, уменьшении размеров лимфоузлов, селезенки и печени, в ослаблении или исчезновении компрессионных явлений, снижении температуры. Состав периферической крови не всегда нормализуется полностью. Бо́льший эффект отмечается у больных с железистой формой хронического лимфолейкоза. Длительность ремиссий 1—18 месяцев в зависимости от формы и стадии заболевания.

Благоприятные результаты получены также при лечении дипином больных раком гортани III—IV стадии. В некоторых случаях терапевтический эффект наблюдается при раке мочевого пузыря и метастазах гипернефромы.

Способ применения и дозы. Дипин применяют внутривенно или внутримышечно (внутривенное введение более эффективно).

Лечение больных хроническим лимфолейкозом следует начинать с введения дипина в разовой дозе 5 мг (1 мл 0,5 %-го раствора) ежедневно или 10—15 мг (2—3 мл 0,5 %-го раствора) через день. Интервалы между инъекциями в последующем можно продлить до 2—3 дней в зависимости от степени снижения числа лейкоцитов и тромбоцитов. Общая доза на курс лечения зависит от терапевтического эффекта и может быть доведена до 200 мг(0,2 г.)

При солидных опухолях препарат вводят по 30—40 мг один раз в 3—4 дня, 200—240 мл на курс. Лечение дипином желательно сочетать с применением кортикоидных препаратов и общеукрепляющей терапией.

Побочное действие. Переносимость дипина обычно хорошая. Из токсических проявлений характерным для дипина является угнетение кроветворения. Поэтому при передозировке препарата или в случае повышенной чувствительности к нему возможно развитие лейкопении (особенно за счет лимфоцитопении) и тромбоцитопении. В отдельных случаях возможно некоторое повышение свертываемости крови за счет подавления ее фибринолитической активности. В этих случаях лечение немедленно прекращают и назначают переливание крови или ее компонентов, а также средств, стимулирующих лейкопоэз (нуклеиновокислый натрий, лейкоген). При развитии тромбоцитопении и геморрагического диатеза показано переливание тромбоцитной массы, применение рутина, аскорбиновой кислоты, препаратов кальция.

У отдельных больных хроническим лимфолейкозом в середине или конце курса лечения может наблюдаться тенденция к ухудшению состава красной крови, что, однако, не должно являться поводом для отмены препарата. Иногда возникают тошнота и рвота.

Противопоказания. Применение дипина противопоказано при лейкемической или сублейкемической формах лимфолейкоза, при хроническом лимфолейкозе со «спокойным» течением болезни без нали-

чия выраженных опухолевидных разрастаний, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Дипин лиофилизированный выпускают в виде стерильных таблеток, содержащих по 0,02 г (20 мг) препарата каждая и предназначенных для приготовления инъекционных растворов. Таблетки расфасованы по одной в стерильные флаконы. В упаковке 10 флаконов. Сохраняют препарат в темном, прохладном месте по списку А.

Rp.: Dipinum lyophilisati 0,02
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИД — DOXORUBICINI HYDROCHLORIDUM

Синонимы: адриамицин, адриабластин и др. (см. адриамицин).

Как указывалось ранее при описании адриамицина, в Советском Союзе коллективом сотрудников Института по изысканию новых антибиотиков АМН СССР разработан оригинальный, довольно простой и экономичный способ получения адриамицина (доксорубицина) из рубомицина. Экспериментальные и клинические исследования этого отечественного препарата показали полную идентичность его зарубежному адриамицину по физико-химическим, фармакологическим, биологическим, в том числе и антибластическим, свойствам. Апробация антибиотика на широком спектре злокачественных опухолей человека выявила его высокую противоопухолевую и противолейкозную активность. После успешного завершения клинических испытаний Министерство здравоохранения СССР приказом № 314 от 21.04.1988 г. разрешило широкое применение препарата в медицине под названием доксорубицина гидрохлорид.

Препарат представляет собой кристаллический гигроскопический порошок красного цвета.

Фармакологические свойства. Доксорубицин оказывает угнетающее действие на кроветворение и иммунологические реакции организма животных. В высоких дозах антибиотик может вызывать нарушения в сердечно-сосудистой системе вплоть до развития токсического миокардита. При попадании под кожу он дает местную воспалительную реакцию с последующим некрозом тканей.

Фармакокинетика. Препарат выделяется преимущественно с калом.

Механизм действия. В механизме действия доксорубицина основным является способность интеркалировать ДНК опухолевых клеток.

Показания к применению. В клинике препарат проявил высокую противоопухолевую и противолейкозную активность.

Доксорубицин применяют при раке молочной железы, саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме, саркоме Юинга, раке легкого, лимфосаркоме, раке яичников, плоскоклеточных раках различных локализаций, раке мочевого пузыря, опухоли Вильмса, раке щитовидной железы, острых лейкозах, лимфогранулематозе.

Способ применения и дозы. Больным доксорубицин вводят только внутривенно в нескольких режимах. Инъекции антибиотика в дозе 30 мг/м^2 производят ежедневно в течение 3 дней с интервалом между последующими курсами один месяц.

Другой режим предусматривает введение препарата в дозе 30 мг/м^2 один раз в неделю на протяжении 3 недель подряд (1,8 и 15-й дни лечения в месяц). После трехнедельного перерыва проводят второй и по-

следующие курсы лечения. Антибиотик можно применять также в ударной дозе по 60 мг/м² однократно с повторением инъекций каждые 3 недели.

Суммарная курсовая доза доксорубицина не должна превышать 550 мг/м², а у больных, ранее получавших лучевую терапию на область легких и средостение, общая курсовая доза должна быть меньше — не более 400 мг/м². Лечение больных доксорубицином должно проводиться под строгим гематологическим контролем.

Побочное действие. При применении доксорубицина возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении, стоматита, тошноты и рвоты (непосредственно после инъекции), алопеции, аллергических реакций. Он проявляет кардиотоксичность. Все эти реакции обратимы. При попадании препарата под кожу развивается воспаление с последующим некрозом тканей. После многократных внутривенных введений могут возникать флебиты.

Наиболее грозным признаком является кардиотоксичность, которая в острой форме может появиться у ослабленных больных даже после одной инъекции антибиотика. Проявляется она в нарушении ритма сердечной деятельности. Хроническая кардиотоксичность выражается в нарастающей сердечной недостаточности. В этих случаях лечение доксорубицином необходимо немедленно прекратить.

Противопоказания. Лечение больных доксорубицином не рекомендуется при тяжелых нарушениях функции печени и почек, лейкопении и тромбоцитопении, тяжелых сопутствующих заболеваниях сердца (миокардите, инфаркте миокарда в анамнезе, значительных расстройствах ритма сердечной деятельности), при кровотечениях, туберкулезе, беременности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Не следует назначать антибиотик ранее чем через месяц после предыдущей химиотерапии другими противоопухолевыми препаратами или лучевой терапии.

Форма выпуска и хранение. Доксорубицина гидрохлорид выпускают в виде пористого, красного цвета порошка во флаконах, содержащих по 0,01 г (10 мг) активного вещества. Хранят препарат в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С по списку А.

Rp.: Doxorubicinum hydrochloridi 0,01
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ДОПАН — DOPANUM

Синоним: Chloraethylaminouracil.

Допан — оригинальный отечественный **препарат, относится к алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов. Он представляет** собой 4-метил-5-(ди-(2-хлорэтил)амино)-урацил.

OH; N; CH_2-CH_2Cl; CH_2-CH_2Cl; HO; N; CH_3

Допан

Обоснованием к синтезу подобных веществ послужила гипотеза о возможности усиления противоопухолевых свойств хлорэтиламинов путем присоединения их к природным гетероциклическим соединениям, играющим значительную роль в обмене веществ. Так были синтезированы хлорэтиламянные производные пиримидина.

У допана две хлорэтиламинные группы связаны с остатком 6-метилурацила. Препарат представляет собой белый с желтовато-серым оттенком мелкокристаллический порошок горького вкуса, без запаха, малорастворим в спирте, практически нерастворим в воде, эфире.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В связи с плохой растворимостью в физиологических растворителях допан как в эксперименте, так и в клинике применяется перорально. Для исследовательских пелей он используется также в виде 0,1—0,01 %-й взвеси в 1—2 %-м крахмальном клейстере. Препарат довольно токсичен, с малой широтой терапевтического действия и низким химиотерапевтическим индексом. Особенностью допана является его избирательное действие на миелоидную ткань Угнетение кроветворения обратимо и выражается, прежде всего, в нарушении гранулоцитопоэза, затем — лимфопоэза и в меньшей степени — эритро- и тромбоцитопоэза. В периферической крови развивается лейкопения, обусловленная уменьшением общего количества псевдоэозинофилов, а также лимфоцитов. При выраженных изменениях в крови и костном мозге наблюдается аплазия миелоидной ткани.

Под влиянием препарата в летальных дозах у животных развивается также заметная атрофия лимфоидной ткани в селезенке, лимфатических узлах, тимусе и слизистой оболочке кишечника. Причиной псевдоэозинопении являются задержка созревания и торможение деления миелоцитов, а лимфопения является следствием задержки деления и разрушения лимфоцитов. Степень угнетения гемопоэза находится в прямой зависимости от применяемой дозы препарата.

Отмечена высокая обратимость изменений, вызванных допаном, в кроветворных органах. После восьмикратного ежедневного введения препарата кроликам в дозе 0,5 мг/кг уже через 2—3 сут общее содержание лейкоцитов крови достигает нижней границы нормы и удерживается на этом уровне до 10 сут, а затем число лейкоцитов полностью восстанавливается. Скорость восстановления разных форм лейкоцитов неодинакова. Очень быстро (через 2 сут) восстанавливается абсолютное количество псевдоэозинофилов, значительно медленнее происходит восстановление числа лимфоцитов, которое даже через 2 недели не достигает фоновых показателей.

Степень угнетения допаном отдельных клеточных форм лейкоцитов связана и с глубиной возникающей лейкопении. При неглубокой лейкопении абсолютное количество лимфоцитов снижается больше, чем число гранулоцитов. При умеренной лейкопении в одинаковой мере нарушаются лимфопоэз и гранулоцитопоэз. В случае развития глубокой лейкопении содержание гранулоцитов снижается сильнее, чем лимфоцитов.

Допан обладает и высокой обратимостью общего токсического действия: за 24 ч она составляет 100 %, тогда как обратимость противоопухолевого действия почти в 3 раза ниже — 32 %.

Допан в МПД не нарушает диурез, не вызывает резко выраженных изменений электрокардиограммы, а также артериального давления у кроликов. Лишь при длительном применении препарата в субтоксических, а чаще в токсических дозах выявляются сдвиги в характере и величине зубцов ЭКГ, свидетельствующие о наличии дистрофических изменений в сердечной мышце, а также нарушения выделительной функции почек, носящие фазовый характер. В токсических

дозах допан продлевает реакцию (кровяного давления на ацетилхолин и особенно на адреналин, несколько изменяет условно-рефлекторную деятельность животиых с преобладанием процессов торможения. В МПД препарат вызывает быстрое, но неглубокое сниженне функциональной активностн ретикулярных клеток печени при довольно умеренных морфологических изменениях, которые полностью нормализуются на 10—15-е сутки.

Допан в эксперименте проявил высокую противоопухолевую активность в отношении широкого спектра перевивных опухолей различного гистогенеза и строения вплоть до полного рассасывания некоторых из них. Степень активности при различных опухолях и у разных жнвотных неодинакова и в значительной мере зависит от массы опухоли в начале проведения химиотерапии.

Нанбольшую активность допан проявил в отношении саркомы 45 крыс — прн курсовом 18—20-дневном введении допана в оптимальной лечебной дозе рост опухоли прекращается полностью. В случае, если к началу лечения масса опухоли достигала в среднем 1 г (1 % массы тела), то у 90—100 % животных происходило полное рассасывание опухолей н в течение 4—5 месяцев рецидивов не отмечалось. При начале лечения в более поздние сроки, когда масса опухоли достигает 4—8 % массы тела, процент рассосавшихся опухолей снижается лнбо они лишь значительно умеиьшаются в размерах.

Процесс излечения допаном саркомы 45 морфологически проявляется в глубоких изменениях как паренхимы, так и стромы опухоли. Наиболее ранним признаком поврежденпя является снижение митотической активности, распад ядер иа капли нуклеопротеида, а в дальнейшем — гибель отдельных опухолевых клеток, которые подвергаются лизису при повышении активности щелочной фосфатазы. На месте рассосавшейся опухоли разрастается коллагеновая ткаиь, образующая рубец.

Эффективно зарекомендовал себя допан прн лечении карциномы Уокера (98 %), саркомы Йенсена (95,4 %), полиморфно-клеточной саркомы Таращанской (93 %), карциномы Герена и остеогенной саркомы (87 %), довольно устойчивой к химиотерапии карциномы Эрлиха (до 84 %), карциномы молочной железы МАП (73 %). Рост саркомы М-1 тормозится на 59—69 %, лимфосаркомы Плисса — на 61, аденокарциномы молочной железы РСМ — на 57, слизистого рака печени — на 54,3, саркомы Крокера — на 53 %. Слабое антибластическое действие проявил препарат при лечении перевивной гепатомы XXII (37 %), индуцированных ДМБА сарком крыс и аденокарциномы кишечника SB-1. Заметное торможение развития опухолевого процесса вызывает препарат у кролнков с карциномой Брауна — Пирс.

Обладая значительной противоопухолевой активностью в отношении ряда перевнвных солидных опухолей, допан в то же время не проявляет отчетливого противолейкозного действия. Резистентными к допану оказались штаммы хондросаркомы и ангиосаркомы человека, гетеротрансплантированные на крысах.

Препарат проявляет цитостатнческое действие на опухолевые клетки и в условиях in vitro. При 1-часовой инкубации 10 мг/г допана с тканью саркомы 45 последняя полностью теряет свои онкогенные свойства и не подлежит дальнейшей трансплантацни.

При проведенни химиотерапии допан может вызывать также общие нзменения в организме. Применение препарата в терапевтических курсовых дозах приводнт к развитию умеренной быстрообратимой лейкопенни. Причем у здоровых животных нарушение гемопоэза выражено сильнее, чем у животных с опухолью, что позволяет предположить связывание препарата с опухолевой тканью. Гипоплазия

кроветворных и лимфоидных органов также выражена нерезко. Существенных изменений кровяного давления, сердечной деятельности, диуреза не отмечается. Не выявлено нарушений также со стороны вегетативной нервной системы. Что касается условно-рефлекторной деятельности, то в период введения препарата она протекает на высоком уровне с преобладанием процессов возбуждения.

Допан приводит к угнетению фолликулостимулирующей функции гипофиза, понижению уровня гормона, что оказывает в свою очередь ингибирующее действие на пролиферативные процессы в опухоли.

Фармакокинетика. Введенный перорально допан довольно длительное время циркулирует в кровеносном русле и через несколько часов обнаруживается во всех органах и тканях, в том числе и в опухоли. Распределение ^{14}C-допана происходит неравномерно. Максимум радиоактивной метки через 3 ч накапливается в костном мозге и печени, высокая активность — в кишечнике и желудке, несколько меньше — в почках, селезенке, крови, легком, сердце. Наименьшее содержание препарата — в лимфатических узлах и ткани головного мозга. В костном мозге и печени высокая радиоактивность определяется довольно длительно (до 50 сут), со временем она даже возрастает почти вдвое. Через 2 сут концентрация меченого препарата во всех органах, за исключением костного мозга, печени и пищеварительного тракта, значительно снижается. В лимфатических узлах радиоактивность на протяжении двух месяцев невелика. Избирательное и стойкое во времени накопление допана в некоторых органах находит отражение в тех нарушениях, которые возникают в организме, а также в последействии препарата на кроветворение.

Выводится из организма допан в основном кишечником, а также почками. Наибольшее количество допана выделяется в течение первых суток с мочой, затем экскреция его постепенно снижается. С калом ^{14}C-допан выделяется преимущественно в течение первых 2 суток. В общем суточная экскреция метки постоянна, но если выделяется много радиоактивности кишечником, то значительно меньше — почками, и наоборот. Примечательно, что препарат экстрагируется с мочой в неизмененном виде.

Механизм действия. Одним из важных звеньев в механизме антибластического действия допана является то, что он, как и другие алкилирующие соединения, оказывает существенное влияние на содержание и интенсивность биосинтеза нуклеиновых кислот. Под влиянием препарата в нормальных тканях здоровых и опухолевых животных обычно происходит более или менее выраженное снижение содержания ДНК и РНК. Однако в селезенке это снижение несущественно, а в слизистой тонкого кишечника уровень РНК даже несколько повышается. Наиболее резистентным к действию препарата оказался нуклеиновый обмен в ткани печени, что согласуется с отсутствием существенных функциональных и морфологических изменений в этом органе.

Значительное понижение интенсивности биосинтеза, а также уменьшение содержания нуклеиновых кислот, главным образом РНК, обусловлено тем, что скорость включения предшественников в РНК на порядок выше, чем в ДНК. Показано, что основным звеном блокирования синтеза РНК и ДНК под влиянием допана в клетках асцитного рака Эрлиха является процесс конденсации нуклеозидтрифосфатов в макромолекулы нуклеиновых кислот под действием РНК- и ДНК-полимераз. Препарат вызывает 50 %-е торможение включения ^{3}H-уридина и ^{14}C-аденина. По мере повышения его концентрации происходит перераспределение метки за счет накопления меченых предшественников нуклеиновых кислот в кислоторастворимой фракции в форме нуклеозидтрифосфатов, радиоактивность которых увеличивается бо-

лее чем в 2 раза. В процессе алкилирования допаном молекулы ДНК образуются сшивки между ДНК и ядерными белками опухолевых клеток.

Допан приводит к угнетению дыхания и гликолиза в клетках опухолей, чувствительных к препарату, тогда как в устойчивых вариантах тех же опухолей изменения аэробного гликолиза и дыхания незначительны. Причем на начальных стадиях химиотерапии торможение дыхания выражено более отчетливо, чем торможение гликолиза. Причинами торможения дыхания и гликолиза могут быть нарушение синтеза и уменьшение содержания дифосфопиридиннуклеотида (ДПН), которые, возможно, возникают в результате изменения ферментативных процессов и функции клеточных ядер опухоли. Между этими процессами существует прямая коррелятивная связь. О нарушении функции ядра опухолевой клетки свидетельствует наличие хромосомных мостиков, отчетливо выраженных на стадии анафазы, и поперечного связывания хромосом. В структурных повреждениях хроматина ядра под влиянием допана нарушается специфическая связь ДНК — белок, главным образом между ДНК и функциональными белками кислой природы. В этом аспекте допан оказался на порядок менее активным, чем эмбихин, но в 2,5 раза активнее сарколизина.

Немаловажное значение, по-видимому, имеет то, что под влиянием допана повышается антигенность клеток опухоли и образуется больше антител, способствующих распаду и лизису опухолевой ткани. В осуществлении противоопухолевого эффекта допана определенную роль играет способность препарата связываться нормальными и опухолевыми тканями, а затем освобождаться в активном состоянии. In vitro допан довольно быстро связывается гомогенатами опухоли.

Показания к применению. В клинике допан проявляет выраженную активность при лимфогранулематозе, хроническом миелолейкозе (особенно сублейкемических формах), с выраженной спленомегалией и в меньшей мере — при ретикулосаркоме и лимфосаркоме, а также хроническом лимфолейкозе.

При лимфогранулематозе непосредственный клинический эффект можно получить более чем в 80 % случаев. Наряду с субъективным улучшением общего состояния у больных значительно уменьшаются в размерах, а то и перестают определяться увеличенные лимфоузлы, исчезает зуд, нормализуется температура. Ремиссии длятся 1—2 года, а иногда и более. В случаях рецидива либо неполного лечебного эффекта проводят повторные курсы химиотерапии допаном, дополняя лечение другими антибластическими средствами (винбластин, натулан и др.) или лучевой терапией.

При злокачественных лимфомах эффект менее стойкий, ремиссии редко сохраняются более полугода. В случае лейкемизации процесса проводить лечение допаном не рекомендуется. Не следует также применять этот препарат при бластной фазе хронического миелолейкоза.

Способ применения и дозы. Допан применяют только перорально в виде таблеток, желательно на ночь, запивая таблетку киселем. В зависимости от общего состояния больного, переносимости препарата и течения опухолевого процесса суточная доза допана для взрослых может варьировать от 6 до 10 мг через каждые 5 дней после еды. Ослабленным больным с малой массой тела, низким содержанием лейкоцитов и после ранее проведенной лучевой или химиотерапии рекомендуется давать малые дозы (по 6 мг). В начале курса лечения хронического миелолейкоза назначают более высокие дозы допана — 10—15 мг, постепенно снижая их. Курс лечения обычно включает 5—8 приемов препарата в общей дозе 50—80 мг, но в индивидуальных случаях кур-

совая доза может варьировать от 0,03 до 0,13 г (30—130 мг). Для детей дозу препарата определяют из расчета 0,1—0,2 мг/кг.

Побочное действие. У некоторых больных через 5—12 ч после приема допана появляются снижение аппетита, тошнота и рвота. При повышенной чувствительности больного к препарату, длительном его применении или передозировке может развиться лейкопения, обусловленная гранулоцитопенией, а также тромбоцитопения. Препарат обладает последействием, причем постепенное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов крови может продолжаться и после прекращения лечения. Угнетение кроветворения обычно носит обратимый характер, и в течение 2—4 недель наступает его нормализация. Препарат не вызывает существенных нарушений красной крови.

Противопоказания. Допан противопоказан при формах лимфогранулематоза, протекающих при пониженном количестве лейкоцитов и тромбоцитов, у больных с далеко зашедшей стадией заболевания, при резком истощении. Не следует также применить препарат при обострении хронического миелолейкоза (появлении большого количества гемоцитобластов), при быстротекущих формах лимфогранулематоза, а также при острых лейкозах.

Форма выпуска и хранение. Допан выпускается в таблетках, содержащих по 0,002 или 0,005 г (2 и 5 мг) препарата. Хранить его необходимо в прохладном и защищенном от света месте. В упаковке 35 таблеток.

Rp.: Dopani 0,002
D. t. d. № 35 in tabul.
S. По 3—5 таблеток через 5 дней (после еды).

ЗИТАЗОНИУМ — ZITAZONIUM

Синонимы: нолвадекс, тамоксифен, цитозониум, I. C. I. 46474, Nolvadex, Tamoxifen, Tamoxifenum.

Идея эндокринного лечения злокачественных опухолей молочной железы была высказана около 100 лет тому назад. С этой целью применяли овариэктомию, адреналэктомию и гипофизэктомию, а также андрогенные и эстрогенные препараты. С помощью таких вмешательств удавалось изменить гормональный статус и в ряде случаев достичь не только паллиативных результатов, но нередко — и длительной ремиссии.

Известно, что большинство опухолей молочной железы являются гормонозависимыми, т. е. в присутствии эстрогенов опухоли растут быстрее. Даже в случае, если больная находится в менопаузе или после проведения овариэктомии, секреция эстрогенов может продолжаться надпочечниками. Для подавления гормональной активности эстрогенов и были предприняты попытки изыскания новых лекарственных веществ, которые бы обладали свойством угнетать действие эстрогенов в самих опухолевых клетках. Был синтезирован ряд эффективных антиэстрогенных соединений для лечения гормонозависимого рака молочной железы, среди которых наиболее активным оказался тамоксифен, выпускаемый фирмой «I. C. I». Венгерскими учеными был разработан новый метод промышленного производства этого соединения, получившего название «зитазониум».

Зитазониум (тамоксифен) производится в настоящее время Фармако-химическим заводом в Венгрии в виде таблеток. В онкологических клиниках СССР ранее применялся тамоксифен, а в последнее

время — зитазониум— антиэстроген, который является производным трифенилэтилена.

По химическому строению зитазониум представляет собой 1-(4-(2-диметиламиноэтокси)-фенил)-*транс*-1,2-дифенил-1-бутен. Внешне это бесцветное кристаллическое безвкусное вещество, растворимое в горячей воде в соотношении 1 : 2, довольно легко — в метаноле.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Зитазониум — малотоксичный антиэстрогенный препарат. При пероральном введении параметры его острой токсичности находятся в пределах 2—3 г/кг. Мыши менее чувствительны к препарату, чем крысы. При внутрибрюшинном введении сравнительная токсичность у мышей и крыс составляет 1 : 4 соответственно.

При однократном пероральном введеиии крысам препарата в дозе, в три раза превышающей дозу для человека, никаких нарушений

Зитазониум

функций органов и тканей не обнаружено. После многократного введения препарата в дозе, в 10 раз превышающей дозу для человека, у животных отмечается лишь умеренное и обратимое нарушеиие функции печени. В обоих случаях прирост массы тела животных отстает от такового у контрольных животных приблизительно в 2 раза. Существенных изменений весовых коэффициентов жизиенио важных органов не выявлено, за исключением некоторого отставания в приросте массы надпочечников и повышения прироста массы селезенки. В субтоксических дозах зитазониум вызывает умеренное снижение общего количества лейкоцитов крови, в основиом за счет клеток лимфоцитарного ряда, незначительные обратимые сдвиги в уровне щелочной фосфатазы и снижение содержания сахара в крови и антитоксической функции печени. В высоких дозах препарат приводит к нерезко выраженным дистрофическим изменениям в печеночной ткани: полнокровию ткани за счет повышения проницаемости стенок сосудов, дискомплексации печеночных балок, вакуолизации цитоплазмы клеток печени без повреждения ядра и сморщиванию ретикулярных клеток.

В сублетальных дозах у собак препарат вызывал обратимые поражения герминативных органов и холеостаз, а при введении препарата беременным крысам обнаруживалась деформация ребер у новорожденных, по-видимому, за счет механического сдавления плода тканью матки, которая утолщается и уплотняется по сравнению с тканью контрольных животных. Кроме изменений в печени наблюдаются гиперплазия лимфоидной ткани в селезенке и лимфоузлах, гистолимфоцитарная инфильтрация в легких. В остальных органах существенных изменений не выявлено.

Основные биологические эффекты зитазониума выявляются в эндокринных органах. При введении различным млекопитающим зитазониум проявляет сильное антиэстрогенное и значительное антигонадотропное действие. Лишь у мышей наблюдается слабый эстрогенный эффект. При введении препарата крысам иа 3—4-е сутки после зачатия

препарат предупреждает имплантацию осемененной клетки внутрь матки и выборочно подавляет восприятие эстрадиола специфическими эстроген-рецепторами. Антиэстрогенное действие препарата выражается в подавлении корнификации вагинальных чешуек у половозрелых овариоэктомированных крыс-самок, индуцированных эстрадиолом, а также в значительном понижении утеротропного действия эстрадиола. Сам по себе зитазониум стимулирует увеличение массы матки, но в то же время приводит к ингибированию роста этого органа, вызванного эстрадиолом. В эксперименте обнаружено также противозачаточное действие зитазониума, подавляющего имплантацию оплодотворенных яйцеклеток внутрь матки, в значительной мере оно носит дозозависимый характер и зависит от сроков беременности. В разовой дозе 0,1 мг/кг зитазониум на 2-е сутки беременности снижает имплантацию осемененных клеток у 25 %, а при введении его на 4-е сутки — у 87,5 % беременных животных. Увеличение дозы препарата вдвое — до 0,2 мг/кг — приводит к 100 %-му блокированию имплантации яйцеклетки.

Зитазониум не проявляет в эксперименте ни андрогенного, ни антиандрогенного, ни гестагенного эффекта. В невысоких дозах (5 мг/кг) при пероральном двухнедельном введении крысам-самцам он не вызывает значительного изменения массы яичек и добавочных половых желез. Лишь в очень высоких сублетальных дозах (135 мг/кг) масса яичек, семенных пузырьков и вентральной доли предстательной железы существенно снижается, что свидетельствует о выраженном антигонадотропном его действии. На фоне заметной общей токсичности этой дозы препарата значительно снижается масса тела животных при повышении массы надпочечников. При введении одновременно с тестостерон-пропионатом зитазониум угнетает действие последнего на повышение массы простаты.

Противоопухолевое действие зитазониума обнаружено у животных с индуцированными диметилбензантраценом (ДМБА) и N-нитрозометилмочевиной опухолями молочных желез. В результате проведенной терапии этим препаратом выход индуцированных опухолей значительно задерживается, а рост уже вышедших опухолей заметно тормозится. Правда, не во всех случаях удается добиться эффекта. 10—15 % опытных крыс не реагируют на лечение. Исследователи объясняют это тем, что не все индуцированные указанными канцерогенами опухоли являются гормонозависимыми. Столь четко выраженное антибластическое действие проявляет лишь *транс*-вариант зитазониума, тогда как *цис*-вариант этого препарата не только не оказывает ингибирующего действия на индуцированные опухоли, а даже несколько стимулирует их рост.

Фармакокинетика и метаболизм. Судьбу ^{14}C-зитазониума в организме и пути его биотрансформации изучали на различных видах животных — грызунах, собаках и резус-обезьянах. При пероральном введении препарат хорошо всасывается в желудке. Отмечается два максимальных подъема уровня радиоактивной метки в плазме крови. Первый пик регистрируется через 1—6 ч после введения препарата, а второй — спустя 24—44 ч. Циркулирует препарат в крови довольно долго, и радиоактивность плазмы крови снижается медленно. Как у собак, так и у крыс отмечена внутрипеченочная циркуляции препарата. Зарегистрировано два периода полувыведения радиоактивной метки из сыворотки крови. Начальное время полувыведения составляет 5—22 ч (в зависимости от вида животных), а второй период полувыведения — 25—170 ч.

Выделение зитазониума носит затяжной и двухфазный характер. Начальное время биологического полувыведения меченого препарата

составляет 24—53 ч, а «окончательное» время — от 3 до 18 сут. Выведение зитазониума из организма происходит главным образом с калом (около 80—90 % введенной радиоактивности) и в очень небольшом объеме с мочой. Причем в первой фазе с желчью выделяется у крыс 22—53 %, а у собак — 20—21 % введенной радиоактивной метки. Затем происходит повторное всасывание препарата из кишечного тракта (у крыс — 57 %, а у собак — 69 % меченого препарата). Зитазониум как бы депонируется в организме и длительное время рециркулирует в нем.

Зитазониум выделяется почти исключительно в виде метаболитов. Метаболизм у различных видов животных очень сходен. Меченые продукты биотрансформации появляются в кале и моче главным образом в виде глюкуронида и других конъюгатов, а также неопределенных полярных метаболитов. Оригинальное вещество в экскрементах обнаруживается в виде следов. У собак в кале удалось выделить четыре, а в желчи — два метаболита. Выяснилось, что как в кале, так и в желчи первым этапом биотрансформации зитазониума является гидроксилирование ароматического кольца — моногидрокси-производного, являющегося основным метаболитом препарата. Следующий этап заключается в образовании дигидрокси-, а затем метокси-метаболитов. Гидрокси-производное частично конъюгируется с глюкуроновой кислотой, а впоследствии частично выделяется или вновь всасывается из кишечного тракта после гидролитического расщепления. В эксперименте моногидрокси-зитазониум оказался более активным антиэстрогеном, чем сам зитазониум. Возможно, что этот продукт биотрансформации способствует антиэстрогенному действию препарата.

Фармакокинетика и биотрансформация ^{14}C-зитазониума изучены также в организме женщин. Максимальный уровень радиоактивной метки в плазме крови после приема таблеток препарата в лечебной дозе 0,3 мг/кг наблюдается в промежутке между 4—7 ч, что соответствует 0,06—0,15 мкг/мл зитазониума. Неизмененный препарат составлял 20—30 % введенной радиоактивности. Время полувыведения из плазмы крови 11 ч. Затем уровень радиоактивности в крови постепенно снижается и через две недели соответствует 0,013 мкг зитазониума. В это время, т. е. после перорального приема препарата в суточной лечебной дозе, обеспечивается высокий уровень его в крови на протяжении довольно длительного времени, о чем свидетельствует замедленность его биологического полувыведения. Выведение препарата из организма также происходит довольно медленно и преимущественно с калом. В течение восьмидневного наблюдения за больными в моче выявлено около 9 % радиоактивной метки, а в кале — 20%: через 2 недели в кале обнаружено 51 %, а в моче — 14 % меченого препарата и его метаболитов. Расчеты показали, что время биологического полураспада составляет около 4—9 сут. Основным метаболитом в организме человека также является моногидрокси-зитазониум. Как сам препарат, так и его метаболиты находятся в кале в виде полярных конъюгатов. Таким образом, выявленная в эксперименте кишечно-почечная циркуляция зитазониума подтверждена и для женского организма.

Высказывается мнение, что зитазониум может депонировать глюкуронид, из которого под влиянием ферментов освобождается гидроксилатный метаболит. Пролонгирование же антиэстрогенного эффекта препарата, по-видимому, происходит благодаря кишечно-почечной рециркуляции как самого зитазониума, так и основного метаболита — моногидроксилированной его формы.

Механизм действия. Механизм действия зитазониума окончательно не ясен, так как препарат в организме нередко проявляет биполяр-

ные свойства. С одной стороны, четко установлено на крысах его антиэстрогенное действие, но в то же время он может проявлять относительно слабое эстрогенное действие. Зитазониум ингибирует увеличение массы матки животных при введении эстрадиола, а сам по себе препарат, напротив, вызывает даже стимуляцию роста этого органа, хотя максимальный утеротропический эффект гораздо менее выражен, чем таковой при применении одного эстрадиола. Биполярные свойства зитазониума наблюдаются также при действии на гипофизарно-гипоталамическую систему. Препарат способен не только освобождать пролактин из гипофиза, но также ингибировать секрецию этого гормона, если пролактин стимулируется эстрадиолом. Неопределенность вызываемых в организме биологических эффектов затрудняет проведение четких параллелей с вызываемым зитазониумом противоопухолевым действием. Согласно клиническим данным, в период успешного лечения препаратом больных раком молочной железы у одних наблюдается значительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови,а у других — снижение содержания пролактина. Однако отсутствие повышения или снижения содержания этих гормонов нередко отмечалось и на фоне выраженной клинической ремиссии.

Венгерские исследователи считают, что лечебный эффект препарата чаще выявляется в условиях повышенного уровня эстрадиола наряду с подавленной секрецией пролактина. В то же время имеются данные, что у больных с выраженным противоопухолевым эффектом после лечения зитазониумом на фоне понижения уровня пролактина наблюдалось временное повышение уровня эстрадиола.

Столь неоднозначные результаты позволили предположить, что зитазониум в организме женщин приводит к постепенному установлению нового гормонального равновесия — гомеостаза — препятствующего росту опухоли. Подобные данные получены и в эксперименте. У животных с индуцированными ДМБА опухолями молочных желез зитазониум вызывал сходные сдвиги в содержании пролактина и эстрадиола независимо от того, реагировали они на лечение или нет. Высказывается мнение, что основное действие зитазониума направлено непосредственно на опухолевую клетку, в которой препарат блокирует связывание эстрогенов на эстрогенспецифическом рецепторе в клетке-мишени. Этот феномен непосредственного присоединения блока эстрогена в опухолевой клетке предположительно признается первичным механизмом действия препарата.

Наряду с прямым действием на клетки опухоли зитазониум может приводить к торможению опухолевого роста посредством других механизмов, например действуя на функцию гипофизарно-гипоталамической системы и на яичники.

Столь различные точки зрения в отношении биологических эффектов, вызываемых зитазониумом, позволяют заключить,что противоопухолевый эффект препарата обусловлен различными механизмами воздействия как на гормональную систему организма, так и непосредственно на опухолевую ткань. Проявляет ли зитазониум цитостатический эффект на клетки опухоли при посредстве так называемой субстанции антиэстрогенного происхождения, в настоящее время однозначно не выяснено.

Показания к применению. Противоопухолевое действие зитазониума основывается на его антиэстрогенных свойствах. Препарат рекомендован для лечения распространенного и прогрессирующего рака молочной железы у женщин с множественными метастазами в различные органы и ткани. Он проявляет также лечебный эффект при раке молочной железы у мужчин, при раке тела матки. Имеются сведения об эффективности его при злокачественной меланоме и раке

почки. Препарат применяется для паллиативного лечения генерализованной карциномы молочной железы у больных, хирургическое вмешательство или лучевая терапия которым не показаны, либо после оперативного удаления опухоли с целью коррекции гормонального статуса.

Антибластическое действие зитазониума примерно соответствует эффекту, достигаемому с помощью андрогенной или эстрогенной терапии. Однако по сравнению с уже признанной классической гормональной терапией при лечении зитазониумом больных побочные явления не столь серьезны и возникают значительно реже. Да и по механизму противоопухолевого действия эти оба вида эндокринного воздействия отличаются.

Возможно также профилактическое применение препарата либо его назначение при опухолях, резистентных к цитостатической терапии. Зитазониум может использоваться как самостоятельно, так и в комплексе с лучевой терапией и другими цитостатическими средствами.

Лучше всего поддаются рассасыванию метастазы опухоли в мягкие ткани и кости. Препарат следует назначать больным раком молочной железы с естественной или искусственно вызванной менопаузой. Эффективность может быть достигнута более чем в половине случаев с ремиссиями длительностью до 2 лет. Лечебный эффект может быть получен и у больных, находящихся в пременопаузе, особенно у лиц, имеющих эстроген-рецепторположительные опухоли.

Способ применения и дозы. Начальная суточная доза зитазониума составляет 20 мг (по 1 таблетке 10 мг 2 раза в день), затем дозу повышают до 30 мг, а через 7—10 дней — до 40 мг в день (по 20 мг 2 раза в день). В случае необходимости и отсутствия побочных явлений суточная доза может быть доведена до 60 мг(3 раза по 20 мг). Лечение обычно длительное на протяжении 2,5 —3, а иногда и более месяцев. Повторные курсы проводят после 1—2 месяцев перерыва.

Побочное действие. Большинство больных переносят препарат хорошо. Побочные реакции наблюдаются редко и слабо выражены. В период длительного лечения зитазониумом в высоких дозах может снижаться аппетит, появляться тошнота, иногда—приливы крови. Изредка возникают слабые кожные высыпания на лице, шее, груди, маточные кровотечения, гиперкальциемия. Описаны случаи появления боли в очагах поражения. Снижение дозы и увеличение интервала между приемами препарата могут ослабить эти побочные явления.

Противопоказания. Не рекомендуется лечить зитазониумом женщин до наступления климактерического периода.

Форма выпуска и хранение. Зитазониум выпускают в таблетках, содержащих по 10 мг препарата. Во флаконе упаковано 60 таблеток. Препарат сохраняют в темном, прохладном месте. Производится в Венгерской Республике.

Rp.: Zitazonii 0,01 г
D. t. d. № 60 in tabul.
S. По 1 таблетке 2—3 раза в день после еды.

ИМИФОС — IMIPHOSUM

Синонимы: маркофан, макрофан Marcophan.

С целью получения более эффективных и менее токсичных антибластических веществ был синтезирован ряд этиленамидопроизводных фосфорной кислоты, у которых носителями реакционноспособных

этилениминных групп являются производные двузамещенных тиазолидинов и тиаморфолинов. Из этих соединений в лечебную практику внедрен оригинальный отечественный препарат имифос, который при высокой антибластической активности обладает значительно меньшей токсичностью, чем тиофосфамид. По химическому строению он относится к группе этилениминов и представляет собой диэтиленамид N-(2-метилтиазолидил) фосфорной кислоты. Среди других цитостатиков имифос выделяется тем, что в его молекуле удачно сочетаются радиомиметическая и радиозащитная группировки. Представляет собой белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, полиэтиленгликоле, бензоле и хлороформе, плохо растворим в эфире.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Среди цитостатиков-этилениминов имифос выделяется малой токсичностью и незначительно выраженными кумулятивными свойствами. При острой интоксикации имифосом животные постепенно становятся мало-

Имифос

подвижными, у них развиваются мышечная слабость, атаксия, кровоточивость, параличи. При многократном введении препарата в высоких дозах явления интоксикации однотипны, но выражены слабее: вялость, потери аппетита, слюнотечение, рвота, кровоточивость, точечные кровоизлияния на коже. Отмечается также значительная лейкопения с резким снижением числа сегментоядерных нейтрофилов, а также ретикулоцитопения, анемия и тромбоцитопения. В костном мозге фиксируются нарушения всех ростков кроветворения. Максимум чувствительности проявляет миелоидный, затем эритроидный и лимфоидный ростки. На фоне почти полного исчезновения миелоидных и эритроидных элементов увеличивается содержание лимфоидных клеток.

Особенностью действия имифоса на гемопоэз является его способность вызывать образование гигантских форм гемогистиобластов, метамиелоцитов и многоядерных гиперфрагментированных сегментоядерных нейтрофилов. Восстановительные процессы в костном мозге начинаются уже через неделю.

В токсических дозах препарат приводит к снижению кровяного давления, сопровождающемуся возбуждением дыхания. Имифос не изменяет тонуса и моторики гладкой мускулатуры изолированного отрезка тонкой кишки и не оказывает холинолитического действия.

В субтоксической дозе препарат вызывает снижение весовых коэффициентов селезенки, печени, почек и особенно семенников и надпочечников. У собак обнаруживаются множественные кровоизлияния на коже и в органах, наблюдаются очаги жировой дистрофии в печени и почках.

Высокая противоопухолевая активность препарата доказана на широком спектре перевиваемых опухолей эпителиального и соединительнотканного происхождения и лейкозов животных. В терапевтической дозе имифос тормозит рост саркомы 45 крыс на 99 %, саркомы Йенсена — на 89 и саркомы 37 мышей — на 98 %. Даже такой устой-

чивый к химиотерапии штамм опухоли, как саркома 180, ингибируется на 83—98 %. Чувствительными к препарату оказались также опухоли эпителиального происхождения: торможение роста рака молочной железы мышей линии А-РМЖ достигало 91 %, рака преджелудка мышей (ОЖ-1) — 81, альвеолярного слизистого рака печени (РС-1) — 79 %. Высокий ингибирующий эффект получен у крыс с карциномой Уокера — 98 %, у мышей с меланомой Гардинга — Пасси — 94, и у мышей линии СЗНА с гепатомой — 22—63 % торможения роста опухоли.

Практически нечувствительной к препарату оказалась лимфосаркома ЛИО-1 мышей.

Цитостатическое действие нашло подтверждение при морфологическом исследовании опухоли. Уже через 5 сут после начала введения препарата животным с карциномой Уокера местами обнаруживаются мелкие очаги некрозов и признаки пролиферации фибробластов. Число дистрофически измененных клеток опухоли постепенно нарастает. Встречаются гибнущие опухолевые элементы, остатки ядер в виде мелких глыбок хроматина и капли жира. Фигуры митотического деления встречаются редко. Наблюдается разрастание фибробластов по периферии очагов некроза в направлении к центру или в виде колец, опоясывающих гибнущие клетки опухоли, а также множество крупных клеток. Через 2 недели в опухолевом узле обнаруживается лишь незначительное количество дистрофически и дегенеративно измененных или гигантских клеток, пронизанных плотными прослойками соединительной ткани, среди которых встречаются патологические митозы.

Имифос проявил значительную активность и при гемоцитобластозе La, тормозя развитие лейкозного процесса и увеличивая продолжительность жизни животных на 39 % При этой форме лейкоза ингибирование пролиферации лейкоцитов периферической крови особенно четко выражено.

При курсовом введении имифоса в терапевтических дозах отмечается незначительное и временное нарушение процессов кроветворения. Уменьшение числа лейкоцитов и тромбоцитов в крови животных (более чем на 50 %) происходит уже после 3—5 инъекций препарата. Однако лейкопения и тромбоцитопения нестойкие, и уже через 3—5 сут по окончанию курса химиотерапии начинается восстановление картины крови, которое завершается через 2 недели. У животных с опухолью лейкопения несколько менее выражена. Отмечается также незначительное уменьшение содержания эритроцитов и гемоглобина периферической крови. При этом снижается содержание железа в крови.

Препарат в терапевтических дозах не вызывает существенного изменения общего количества белка и объема плазмы крови. В процессе рассасывания перевивных опухолей препарат предотвращает снижение каротина и витамина А в печени, обусловленное опухолевой болезнью.

Имифос как при ежедневном применении, так и при введении препарата через день значительно меньше кумулируется, чем тиофосфамид. При увеличении интервалов между введениями препарат кумулятивных свойств вообще не проявляет. Имифос, введенный в виде 1 %-го и 2 %-го раствора кроликам в конъюнктивальный мешок, не вызывает раздражения оболочек глаза. После применения 5 %-го раствора препарата появляется легкий конъюнктивит самопроизвольно проходящий через 2—3 дня. Каких-либо местных воспалительных изменений в зоне многократного внутримышечного введения 2 %-го раствора собакам имифос не вызывает. В терапевтических дозах он не оказывает существенного влияния на кровяное давление и дыхание.

Механизм действия. В механизме действия имифоса основную роль играют его алкилирующие свойства, так как препарат содержит в своей структуре этилениминные группы. Хотя многие стороны механизма противоопухолевого действия препарата неясны, установлено, что имифос не влияет на содержание никотинамидадениндинуклеотида (НАД) ни в тканях чувствительной к имифосу саркомы Йенсена, ни в печени и семенниках крыс и мышей. На основании этого сделан вывод, что ни противоопухолевое, ни токсическое действие не связаны с обменом НАД. По влиянию на обмен пиридиннуклеотидов имифос отличается от противоопухолевых препаратов — производных этилениминобензохинона. Имеются сведения, что в водных растворах он распадается с образованием 2-аминоэтан-тиола.

Показания к применению. В клинике имифос применяется для лечения больных эритремией во II стадии. Клинические и гематологические ремиссии обычно стойкие и характеризуются полной нормализацией картины крови, уменьшением размеров селезенки, улучшением общего состояния. У многих больных удается снять кожный зуд, что редко достигается даже при использовании радиоактивного фосфора. Продолжительность ремиссии достигает 1,5—2 лет, но они могут быть продлены применением поддерживающей терапии.

Препарат оказывает высокий лечебный эффект даже у больных, устойчивых к терапии радиоактивным фосфором. Активность его при повторном назначении не снижается.

Способ применения и дозы. Имифос вводят внутривенно или внутримышечно по 50 мг через день. В случаях повышенной чувствительности к препарату и в зависимости от скорости нормализации картины крови промежутки между инъекциями можно увеличить до 2—4 дней. Курсовая доза имифоса в среднем составляет 0,5—0,65 г (500—650 мг) в зависимости от тяжести болезни и переносимости препарата. Повторные курсы химиотерапии имифосом можно проводить в случаях рецидива заболевания, но не ранее чем через 6 месяцев после окончания предыдущего курса.

Побочное действие. Имифос обычно хорошо переносится больными. Побочные проявления сводятся к возможности развития лейко- и тромбоцитопении.

Противопоказания. Лечение имифосом противопоказано больным в состоянии резкого истощения, при выраженной анемии, лейко- и тромбоцитопении, а также в случаях сердечной недостаточности и тяжелых заболеваний печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Имифос выпускается в виде стерильного порошка, расфасованного по 0,05 г (50 мг) в герметически закрытые флаконы или ампулы. Хранить его следует в сухом, прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Imiphosi 0,05 г
D. t. d. № 15 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

КАРМИНОМИЦИН — CARMINOMYCINUM

Синонимы: карубицин, Carminomycin, Carubicin, NSC-180024.

Оригинальный отечественный антибиотик. Относится к группе антрациклинов, являющихся гликозидами аминосахаров, хромофорная система агликонов которых представлена различными оксиантрахинонами. Выделен антибиотик впервые из культуры лучистого грибка Actinomadura carminata. Он может также продуцироваться

и другим видом — Streptomyces cremeospinus. Продуценты образуют этот антибиотик в виде смеси нескольких компонентов, из которых практическое применение нашел только карминомицин I. По химической структуре карминомицин очень близок рубомицину. Единственное отличие состоит в том, что у карминомицина в положении 4 агликона находится гидроксильная группа вместо метоксильной у рубомицина. В молекулу карминомицина входят аминосахар, идентичный таковому даунозамина, и агликон карминомицинон.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Хотя по биохимическим и молекулярным механизмам действия карминомицин не имеет существенных отличий от других антрациклинов, спектр его противоопухолевой активности и побочное действие заметно отличаются.

Карминомицин

Карминомицин в отличие от рубомицина обладает более широким спектром антибластической активности и в эксперименте оказал выраженный противоопухолевый эффект при ряде солидных опухолей. Это единственный антибиотик среди природных антрациклинов который хорошо всасывается из пищеварительного тракта и проявляет почти такую же противоопухолевую активность при пероральном введении, как и при внутривенном. Антибиотик обладает широким спектром антибластического и антилейкозного действия при различных опухолях и остропротекающих формах лейкозов животных (штаммы L-1210, ЦОЛИПК № 8 Р-388 и лейкоз La). Карминомицин подавляет также рост грамположительных бактерий, некоторых грибков и простейших и малоактивен в отношении грамотрицательных бактерий.

Наибольшую токсичность препарат проявляет при внутрибрюшинном введении в связи с высокой всасывательной способностью брюшины. Установлены довольно большие различия в видовой чувствительности к антибиотику даже в пределах одного ряда грызунов. Препарат характеризуется также высоким химиотерапевтическим индексом.

Побочное влияние этого антибиотика определяется прежде всего направленным повреждающим действием его на быстро обновляющиеся нормальные системы организма, к которым относятся костный мозг, лимфоидные органы, эпителий пищеварительного тракта, кожа, волосяные фолликулы и репродуктивные органы. Эта группа нарушений носит неспецифический характер. К специфическим осложнениям, характерным для карминомицина, следует отнести кардиотоксичность.

При подкожном введении его у животных возникают инфильтраты. Кумулятивные свойства антибиотика при многократном применении выражены нерезко.

Основным проявлением токсичности карминомицина является угнетение кроветворения, которое может возникать уже в процессе введения препарата либо в ближайшие сроки после его завершения. Даже в терапевтических дозах антибиотик может оказывать отчетливое миелодепрессивное действие и вызывать в некоторых случаях гипоплазию костного мозга.

Наиболее частым проявлением миелотоксичности является уменьшение в периферической крови общего количества лейкоцитов за счет снижения числа как лимфоцитов, так и гранулоцитов. Угнетение тромбоцитопоэза выражено слабо. В бо́льшей мере нарушается эритропоэз. И хотя уменьшение числа эритроцитов в период химиотерапии карминомицином наблюдается редко, тем не менее уже в ранние сроки отмечается заметное снижение содержания ретикулоцитов крови.

В костном мозге наблюдается снижение количества миелокариоцитов за счет уменьшения количества малодифференцированных клеток эритроидного и миелоидного рядов, появляются увеличенные в размерах ретикулярные, плазматические и лимфоидные элементы, а также клетки с хромосомными аберрациями, обусловленными мутагенным действием препарата.

У животных нарушения кроветворения носят четкий дозозависимый характер. В терапевтических дозах препарат вызывает нерезко выраженные и легкообратимые изменения. В высоких дозах антибиотик приводит к значительным сдвигам в системе кроветворения. Существует мнение, что карминомицину не свойственна кумулятивная миелодепрессия.

Миелоингибирующий эффект карминомицина связан с непосредственной гибелью значительной части пролиферирующей субпопуляции стволовых клеток, снижением числа колониеобразующих клеток, блокированием митотического цикла гемопоэтических элементов, сохранивших способность к репопуляции, нарушением качества и увеличением продолжительности митозов, снижением скорости дифференцировки клеток.

Полипотентные стволовые клетки-предшественники характеризуются значительной резистентностью к препарату: за счет них и начинаются репаративные процессы. И хотя впоследствии происходит восстановление состава крови, определенное время еще сохраняется ограничение функциональной активности и резервных возможностей гемопоэза на дополнительные нагрузки.

Анализ данных гематологических исследований свидетельствует о том, что наиболее чувствителен к карминомицину эритропоэз. После как однократного в высокой дозе, так и курсового введения в терапевтической дозе препарат приводит к значительному угнетению эритроидного ростка костного мозга, снижению числа ретикулоцитов, а иногда и эритроцитов периферической крови. Заметное подавление гранулоцитопоэза отмечается лишь после введения препарата в полулетальной дозе.

Карминомицин характеризуется отчетливым лимфотропным эффектом. Тромбоцитопоэз существенно не нарушается, хотя функциональное состояние тромбоцитов иногда изменено.

Отличительной особенностью карминомицина, как и других антибиотиков-антрациклинов, является его токсическое действие на сердце. Изменения в сердечной мышце выражены слабо и возникают обычно в поздние сроки после завершения курса химиотерапии. В отличие от других антибиотиков под влиянием карминомицина временные

и амплитудные показатели ЭКГ обратимы и изменяются у животных непостоянно и незначительно.

При однократном и многократном введении карминомицина собакам даже в высоких дозах показатели функционального состояния печени и почек, уровень сахара и электролитов в крови существенно не изменяются.

После введения препарата в летальных дозах в большинстве органов и тканей животных не выявлено необратимых морфологических нарушений. Отмечаются лишь незначительные и преходящие дистрофические изменения в почках, печени, селезенке и слизистой тонкого кишечника. Лимфотропное действие антибиотика проявляется в разрежении лимфоидной ткани фолликулов селезенки и лимфоузлов. Препарат в эксперименте существенно не влияет на уровень артериального давления, дыхание, вегетативную нервную систему и нервно-мышечную передачу, гладкую мускулатуру сосудов и кишечника. Выявлены некоторые нарушения со стороны органов пищеварительного тракта, интенсивность и сроки восстановительных процессов в которых зависят от дозы препарата. При курсовом введении антибиотика могут возникать обратимые дистрофические и даже деструктивные изменения эпителиальных и железистых структур органов, особенно тонкого кишечника, сопровождающихся нарушением слизе-ферментообразующей и всасывательной его функций. Восстановление морфофункциональных изменений происходит в течение 8—10 дней.

Иногда препарат проявляет нерезко выраженную гепатотоксичность, причем метаболические сдвиги обычно носят обратимый характер и быстро нормализуются.

На фоне высоких доз препарата особенно отчетливы нарушения в энергетическом обмене печени а при использовании его в небольших дозах изменения менее выражены и носят фазовый характер. Уровень сахара крови, содержание гликогена и жира в печени без существенных изменений.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы возникают очень редко. Лишь в токсических дозах антибиотик может вызывать дистрофические изменения в ткани почек. После курсового применения существенных морфофункциональных сдвигов в почках не выявлено, за исключением незначительных гемодинамических расстройств, повышения спонтанного диуреза и натрийуреза. Изменения эти преходящи.

Карминомицин обладает слабым иммунодепрессивным действием. Он может подавлять как первичный, так и вторичный иммунный ответ у животных. При этом на фоне редукции лимфоидной ткани в селезенке и тимусе происходит кратковременное снижение числа антителообразующих клеток в результате прямого ингибирования размножения клона иммунокомпетентных клеток. Препарат способен подавлять трансплантационный иммунитет, но в то же время он не влияет на формирование иммунологической памяти у животных. Это свидетельствует о высокой чувствительности к нему клеток-киллеров. В ранние сроки после введения высоких доз антибиотика подавляется главным образом система В-лимфоцитов и не страдает хелперная функция Т-клеток. Выявлено относительно избирательное действие его на клетки-супрессоры.

Продуктивная фаза иммуногенеза более чувствительна к действию карминомицина, на что указывает снижение числа бляшко- и розеткообразующих клеток в селезенке и уровня сывороточных антител у животных.

Наряду с процессами деструкции в лимфоидной ткани происходят процессы ее восстановления.

В период применения карминомицина может также происходить нарушение функциональной активности циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов, проявляющееся в снижении их фагоцитарной реакции с преимущественным поражением завершающей фазы фагоцитоза. Весьма ценным представляется тот факт, что после излечения карминомицином животных с перевивным лимфаденозом они приобретают устойчивость к повторной перевивке этого лейкоза.

Фармакокинетика и метаболизм. После внутривенного введения антибиотика мышам концентрация его в крови резко уменьшается уже к концу первых 5 мин, после чего карминомицин быстро накапливается в тканях организма, преимущественно в печени, почках, легких и селезенке. Особенно длительное время он сохраняется в селезенке. Препарат способен проникать в ткани головного мозга.

После внутривенного введения карминомицина кроликам большая (70—90 %) его часть связывается с белками крови. И лишь оставшиеся 10—30 % представляют собой свободную фракцию. Обнаруживается он в крови в течение 3 ч а после перорального введения более 5 ч. Препарат быстро проникает почти во все органы. Наибольшие его концентрации определяются в селезенке, меньшие — в легких, печени и почках. В ткани сердца антибиотик практически отсутствует. В селезенке препарат обнаруживается в течение суток, в остальных органах — на протяжении 3—5 ч. Выводится он из организма с калом (до 11 %) и с мочой (2,5—4 % за сутки). После перорального применения антибиотик выводится спустя 27—30 ч.

Основным метаболическим продуктом биотрансформации карминомицина является 13-дигидрокарминомицин, который под влиянием цитоплазматической альдокеторедуктазы появляется в тканях уже через 20 мин после внутривенного введения препарата животным. Через 48 ч его содержание в почках и селезенке превышает исходную концентрацию антибиотика в этих органах.

В клетках может происходить также расщепление гликозидной связи с образованием агликона и 7-дезоксиагликона, которые обладают очень низкой биологической активностью и являются продуктами инактивации.

Механизм действия. Карминомицин в опухолевых клетках избирательно подавляет синтез нуклеиновых кислот, причем в некоторых опухолях он тормозит преимущественно синтез ДНК или РНК, в других — в равной степени синтез ДНК и РНК.

При этом на протяжении длительного времени синтез белка в клетках не замедляется. С внутриклеточной ДНК антибиотик образует комплексы, что приводит к нарушению ее структуры и матричной активности в процессах репликации и транскрипции, а также подавлению ДНК-зависимого синтеза РНК. Изменения конформации ДНК повышают ее чувствительность к действию специфических нуклеаз, способствуют индукции однонитевых разрывов и повышению вязкости макромолекулы. Молекулярные механизмы цитостатического действия препарата осуществляются главным образом по типу интеркаляции, что может вызывать возникновение сшивок ДНК — белок.

Карминомицин способен образовывать комплексы и с рибосомной РНК. Он связывается с пуриновыми нуклеотидами, нуклеозидами и основаниями, но не взаимодействует с пиримидинами. Препарат быстро и в больших количествах накапливается в опухолевых клетках, что в значительной мере определяет степень их чувствительности к антибиотику.

В механизме действия важная роль принадлежит также свободнорадикальным процессам и особенностям проникновения через цитоплазматическую мембрану. Обладая антимитотическим действием,

препарат приводит к блокированию перехода клеток опухоли из одной фазы клеточного цикла в другую, замедляя либо прерывая их пролиферацию. Наиболее уязвимой оказалась фаза S, после нее G_2. Фаза G_1 относительно резистентна к действию препарата, хотя он может блокировать митоз во всех стадиях репродуктивного цикла. Наряду со снижением митотической активности в клетках опухолевых и нормальных тканей возникают хромосомные аберрации, которые, очевидно, и являются непосредственной причиной гибели клеток.

Перечисленные молекулярные механизмы действия карминомицина во многом являются причинами поражения нормальных клеток, характеризующихся высокой фракцией клеточного роста. Не последнюю роль играет также способность препарата подавлять процессы репарации после повреждения.

Показания к применению. Карминомицин оказывает лечебный эффект при некоторых видах опухолей, которые малочувствительны к другим цитостатикам. Это прежде всего саркомы мягких тканей, саркомы и хорионэпителиомы матки и др. При саркомах мягких тканей различного гистологического строения препарат приводит к частичной регрессии опухолей и метастазов как непосредственно после курса лечения, так и спустя некоторое время. В ряде случаев эффект достигается уже после двух курсов химиотерапии. При этом уменьшаются размеры первичной опухоли и ее рецидивов, а также метастатические узлы в легких, печени и мягких тканях. Продолжительность ремиссии иногда достигает 10—16 месяцев.

Особого внимания заслуживают результаты лечения карминомицином больных саркомой матки. Эффективность терапии иногда достигает 40 %, при этом у ряда больных — с полной ремиссией опухоли.

У препарата отсутствует перекрестная резистентность не только к алкилатам, но и к антрациклинам. Так, при хорионэпителиоме матки с множественными метастазами, резистентными к рубомицину и метотрексату, антибиотик оказывает выраженное противоопухолевое действие с полной регрессией опухоли и довольно длительными ремиссиями (2—4 года).

Препарат применяется также при раке молочной железы, лимфогранулематозе, ретикулосаркоме, нейробластоме, опухоли Вильмса у детей, острых лейкозах и неходжкинских лимфомах.

Способ применения и дозы. Препарат вводят внутривенно, растворяя содержимое флакона в 20 мл физиологического раствора. Применяют его в двух режимах — дробно-протяженном и цикловом. При протяженном режиме препарат вводят по 10—15 мг (7,5 мг/м^2) 2 раза в неделю в течение 3 недель. Курсовая доза антибиотика 60—75 мг (30—45 мг/м^2). Интервал между курсами 4 недели. Для больных, ранее прошедших курс интенсивной химиотерапии, курсовая доза не должна превышать 50 мг. При коротком режиме лечения препарат вводят по 8 мг (5 мг/м^2) ежедневно в течение 5 дней, на курс назначают 40—45 мг (20—25 мг/м^2). Повторные курсы проводят через 3—4 недели. При остром лейкозе разовую дозу можно увеличить до 10—15 мг (6—8,5 мг/м^2) при ежедневном введении препарата в течение 3—5 дней. Детям карминомицин вводят в дозе 0,1—0,2 мг/кг два раза в неделю на протяжении 2—3 недель.

Побочное действие. Непосредственно в период лечения карминомицином у больных могут наблюдаться общая слабость, тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит, флебиты, позднее — тахикардия, боли в области сердца. Основным проявлением токсичности является угнетение кроветворения. У больных возможно развитие умеренной лейкопении, тромбоцитопении и реже — анемии, частота, степень и характер которых зависят от режима лечения и курсовой дозы пре-

парата. При наличии изменений на ЭКГ лечение необходимо временно прекратить.

Противопоказания. Не следует назначать препарат при сопутствующих заболеваниях сердца и печени и в случаях наличия у больных анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

Форма выпуска и хранение. Выпускается карминомицин во флаконах, содержащих по 0,005 г (5 мг) препарата. Хранить его необходимо в прохладном, защищенном от света месте по списку Б.

Rp.: Carminomycini 0,005
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

КОЛХАМИН — COLCHAMINUM

Синонимы: омаин, Alcaloid F., Ciba 126694, Colcemid, Demecolcine, Demecolcinum, Omain, R-261, Santavy's substanz-F., Verbindung F aus Herbstzeitlose.

Колхамин (N-дезацетилметилколхицин) — алкалоид, выделенный из луковиц безвременника великолепного (Colchicum speciosum Stev.) и безвременника белозевого (Colchicum Liparochiadys Woron) семейства лилейных (Liliaceae Juss).

По химическому строению является дезацетилметилколхицином, т. е. отличается от колхицина тем, что ацетильная группа при атоме азота заменена метильным радикалом.

Субстанция колхамина представляет собой белый или желтоватый кристаллический порошок. Выпускают препарат для лечебных целей

Колхамин

в виде таблеток или 0,5 %-й мази (однородная масса светло-кремового цвета с едва заметным зеленоватым оттенком). В 100 г мази содержится: колхамина 0,5 г, тимола 0,15 г, синтомицина 0,05 г, эмульгатора 26 г, спирта 6 г, воды 67,3 г.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. По фармакологическим свойствам колхамин близок колхицину, но отличается от последнего значительно меньшей (в 7—8 раз) токсичностью и более выраженной противоопухолевой активностью.

Основной особенностью колхамина является его высокая антимитотическая активность. Так же, как колхицин, он является сильным кариокластическим ядом и способен задерживать рост и развитие опухолевой, а также быстропролиферирующей нормальной ткани: действует угнетающе на лейко- и лимфопоэз. При непосредственном нанесении на пораженную раковой опухолью кожу вызывает распад злокачественных клеток.

При многократном введении колхамина в токсических дозах у животных наблюдаются снижение массы тела, понос и угнетение костно-

мозгового кроветворения. При применении препарата в терапевтических дозах отмечается лишь умеренная лейкопения.

Колхамин в эксперименте вызывает отчетливое торможение роста различных перевивных опухолей, в том числе лейкозов. Обнаружено также, что он может усиливать антибластическую активность сарколизина при одновременном их применении.

Фармакокинетика и метаболизм. При внутривенном введении препарата животным содержание его в крови быстро уменьшается. Основная часть препарата подвергается метаболическим превращениям, и лишь небольшое количество неизмененного колхамина выделяется с мочой и калом.

Механизм действия. Колхамин является сильным антимитотическим соединением, биологическое, в том числе и противоопухолевое действие которого основано на задержке митотического деления как опухолевых, так и активно пролиферирующих нормальных клеток.

С помощью метода импульсной цитофотометрии показано, что препарат оказывает отчетливое влияние на ДНК-кариограмму лишь через сутки после введения. При этом наблюдается типичный для митотических ядов эффект — накопление клеток в фазе C_2 + M. Однако уже через 48 и 72 ч после введения колхамина импульсная ДНК-кариограмма не отличается от контроля. По данным ^{3}H-тимидиновой авторафии процент меченых клеток в интервале времени от 6 до 24 ч после воздействия препаратом также остается без изменений. Однако спустя 48 ч, когда импульсная ДНК-кардиограмма практически нормализуется, наблюдается снижение процента ДНК-синтезирующих клеток. А задержка митотического деления опухолевых клеток, уже вошедших в митоз и замедление синтеза ДНК в них приводят к снижению пролиферативного пула опухоли и гибели ее клеток.

Показания к применению. Препарат применяют при эндофитной и экзофитной формах рака кожи I и II стадий, особенно при опухолях, резистентных к лучевой терапии, а также при раке пищевода и высокорасположенном раке желудка, переходящем на пищевод, не подлежащих оперативному лечению.

В случае лечения больных раком пищевода колхамин применяют в комплексе с сарколизином. Лучший эффект отмечен при локализации опухоли в нижней трети пищевода. У многих больных даже в запущенных стадиях заболевания отмечается симптоматический эффект, выражающийся в улучшении общего состояния, ослаблении болей, восстановлении проходимости пищевода.

Способ применения и дозы. Для лечения больных раком пищевода и желудка колхамин применяют перорально в таблетках. Назначают препарат внутрь через день по 0,006—0,01 г (6—10 мг) в зависимости от переносимости. Лучше назначать препарат дробными дозами: 2—3 раза в день. Общая курсовая доза колхамина 0,05—0,11 г (50—110 мг).

При комбинированном применении колхамина с сарколизином оба препарата назначают одновременно внутрь 3 раза в неделю: сарколизин — в таблетках по 15 мг, реже по 10—20 мг, а колхамин в таблетках — по 5—6 мг на прием. Ослабленным больным назначают 10 мг сарколизина и 4 мг колхамина. Перед приемом таблетки колхамина и сарколизина тщательно размельчают, смешивают и дают больному по возможности без жидкости с тем, чтобы препараты дольше задерживались на поверхности опухоли и оказывали на нее более продолжительное местное действие. Если больному трудно проглотить порошки, их запивают небольшим количеством жидкости (одна чайная ложка киселя или чая). Больным с полной непроходимостью пищевода порошок вводят через гастростомическое отверстие, а при восстановлении

проходимости — перорально. Курс комбинированного лечения продолжается 4—5 недель (10—15 приемов препаратов), затем делают перерыв на 1—2 месяца или переходят на поддерживающую химиотерапию, назначая препараты в указанных дозах 1—2 раза в неделю.

После 2—3-месячного перерыва при отсутствии каких-либо токсических явлений у больных возможно проведение повторного курса. Лечение колхамином и сарколизином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением и при регулярном гематологическом контроле. При уменьшении количества лейкоцитов в крови ниже $3 \cdot 10^9$/л, а тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9$ л прием препаратов прекращают до восстановления кроветворения.

Для лечения рака кожи колхамин применяют в виде 0,5 %-й колхаминовой мази (синоним—омаиновая мазь). На поверхность опухоли и окружающую ткань в пределах 0,5—1 см наносят шпателем 1—1,5 г мази, закрывают стерильной марлевой салфеткой и заклеивают лейкопластырем. Повязку меняют ежедневно; при каждой перевязке тщательно удаляют остатки мази от предыдущего смазывания и распадающуюся опухолевую ткань, производят туалет в окружности опухоли. Распад опухоли начинается обычно после 10—12 смазываний. Курс лечения продолжается 18—25 дней и лишь в некоторых случаях (при эндофитных формах) — до 30—35 дней. После прекращения нанесения мази накладывают в течение 10—12 дней асептическую повязку и производят тщательный туалет. Применять мазь надо с осторожностью, не следует наносить более 1,5 г ее в один прием.

Наилучший эффект местной аппликации колхаминовой мази получен при экзофитной форме рака кожи. Уже после 8—12 смазываний наступают полное расплавление и отторжение опухолевых масс с образованием язвы. Эпителизация дефекта наступает через 2 недели. Рецидивы наблюдаются редко. Косметический эффект хороший. При эндофитной форме рака кожи отторжение некротических масс происходит позднее. Заживление протекает быстро, на месте бывшей опухоли остается лишь незначительная пигментация. В единичных случаях при более глубоких раковых язвах и рецидивах остается малозаметный рубец.

Одним из важных преимуществ колхаминовой мази является возможность ее применения на местах, где под тонким слоем кожи находится хрящ, очень чувствительный к лучевым воздействиям (расположение раковой опухоли в области носа и ушной раковины). При этом не наблюдается некроза хрящевой ткани, и заживление происходит без образования грубых рубцов. Вблизи слизистых оболочек (особенно у глаз, рта) колхаминовую мазь необходимо наносить с осторожностью во избежание их раздражения.

Положительный результат получен также при лечении рецидивов рака кожи после лучевой или радиотерапии.

В 1955 г. предложена новоомаиновая мазь. Это та же 0,5 %-я колхаминовая мазь, содержащая кроме колхамина фермент гиалуронидазу — фактор проницаемости, эфедрин или мезотон — сосудосуживающие средства, способствующие созданию более высокой местной концентрации колхамина и уменьшению его общего действия, а также бутадион — противовоспалительное средство.

Побочное действие. В рекомендуемых терапевтических дозах больные хорошо переносят лечение колхамином. Однако в некоторых случаях в период лечения появляются токсические явления общего и местного порядка. Колхамин проникает через кожу и слизистые оболочки, и при применении в виде мази в больших дозах могут возникать умеренно выраженная лейкопения, понос, общая слабость, повышение температуры.

Иногда наблюдаются гиперемия, болезненность и отечность окружающих опухоль тканей. В этих случаях смазывание мазью прекращают на 1—3 дня и переходят к применению мазей с антибиотиками и анестезином до уменьшения воспалительных явлений, после чего лечение продолжают.

При приеме таблеток колхамина одновременно с сарколизином у отдельных больных могут появиться тошнота и рвота. В этих случаях необходимо сделать перерыв в лечении на 2—3 дня назначить больному аминозин (25 мг) или пиридоксин (50—100 мг) либо снизять разовую дозу препарата.

При передозировке препарата или повышенной чувствительности к нему больных, а также применении его после лучевой терапии может наблюдаться выраженное угнетение кроветворения, сопровождающееся значительными лейко- и тромбоцитопениями, а также поносом и временным выпадением волос. В этих случаях мазь отменяют и назначают глюкозу и аскорбиновую кислоту.

Лечение мазью должно производиться с осторожностью: не следует наносить более 1 5 г мази в один прием необходимо систематически исследовать кровь и мочу.

Противопоказания. Применение колхаминовой мази противопоказано при раке кожи III и IV степеней с метастазами. Лечение рака пищевода колхамином и сарколизином противопоказано при признаках намечающейся перфорации бронхов и наличии перфорации пищевода или намечающихся ее признаках, при бронхоспазматическом кашле, наличии крови в мокроте. Не следует назначать колхамин при угнетении кроветворения, сопровождающемся резкой лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией, наносить его вблизи слизистых оболочек.

Форма выпуска и хранение. Выпускают колхамин в виде таблеток, содержащих по 0,002 г препарата, в упаковке по 100 шт., а также в виде 0,5 %-й мази, расфасованной по 25, 50 и 100 г во флаконах.

Сохраняют препарат в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Colchamini 0,002
D. t. d. № 100 in abul.
S. По 1 таблетке 3 раза в день.

Rp.: Ung. Colchamini 0,5 % — 25,0
D. S. Для наружного применения.

ЛОФЕНАЛ — LOPHENALUM

Лофенал — оригинальный отечественный препарат. Относится к группе хлорэтиламинов, природным носителем которых является аминокислота. Обоснованием к синтезу подобных соединений послужило предположение о вариабельности в утилизации незаменимых кислот различными опухолями. С другой стороны, не исключено, что структура аминокислоты — носителя алкилирующей группы, может оказывать влияние на распределение веществ в организме, перенос его через мембраны и биотрансформацию Известно, что аминокислоты проходят через мембраны опухолевых клеток в 4—5 раз легче, чем через мембраны нормальных клеток.

В лофенале с *п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил-уксусной кислотой связан амидной связью фенилаланин. По химическому строению препарат представляет собой *п*-ди-(2-хлорэтил)-аминофенацетил-*D*, *L*-фенилаланин. Это белый мелкокристаллический порошок без запаха,

горьковяжущего вкуса, практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Токсичность лофенала невысока и в значительной мере зависит от вида животного и пути его введения. Так как лофенал нерастворим в воде, как в эксперименте, так и в клинике его применяют перорально.

Характерной чертой препарата является то, что признаки интоксикации у животных развиваются лишь спустя несколько дней после введения. После применения лофенала в летальных и токсических дозах обнаруживается его нейротропное действие, проявляющееся в возникновении клонико-тонических судорог различной интенсивности.

Отчетливо выражено лейкотоксическое действие препарата — резко (на 64—74 %) уменьшается содержание лейкоцитов крови, особенно за счет незернистых лимфоидных элементов, тогда как грануло-

$$(Cl-CH_2-CH_2)_2N-C_6H_4-CH_2CO-NHCH(CH_2C_6H_5)-COOH$$

Лофенал

цитопоэз угнетается незначительно. Наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево и увеличение числа эозинофилов.

У половозрелых животных лофенал в токсических дозах вызывает значительное уменьшение семенных клеток вплоть до полного их исчезновения. В острых опытах он приводит к весьма незначительным колебаниям кровяного давления при отсутствии существенных изменений электрокардиограммы.

В однократной МПД препарат не вызывает существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхания, массы тела кроликов, не изменяет артериальное давление. При введении лофенала в курсовых МПД интактным крысам несколько уменьшаются содержание альбуминов и альбумино-глобулиновый коэффициент, увеличивается содержание α-глобулинов, значительно снижается активность холинэстеразы. При лечении лофеналом животных с опухолями уменьшается содержание общего белка сыворотки крови, возникает диспротеинемия, снижаются активность трансаминазы и карбоангидразы крови.

Антибластическую активность лофенал проявил на широком спектре перевивных опухолей. В лечебном режиме высокий эффект получен у крыс с саркомой 45—99,9 % торможения, причем у 75—90 % животных опухоли полностью рассасываются; при саркоме Йенсена наблюдается 97,7 %, при карциноме РС-1 — 86 % торможения роста опухоли Несколько менее выраженный эффект отмечается при карциноме Герена — 74 %, саркоме М-1—53, лимфосаркоме Плисса — 46,5, карциноме Эрлиха — 60,9 % торможения роста опухоли.

В морфологической картине ядер опухолевых клеток наблюдаются пикноз и кариорексис. К концу курса химиотерапии на месте распада опухолевой ткани происходит разрастание соединительнотканных элементов, образующих в случае полного рассасывания опухоли рубец.

Существенные изменения выявлены также в ультраструктуре опухолевых клеток. Наиболее ранним признаком повреждения клеток опухоли являются изменения в митохондриальном аппарате. Вслед

за гибелью митохондрий наступает повреждение эндоплазматической, особенно эргастоплазматической сети, увеличение числа лизосом, липидных включений, распад мембран цитоплазмы и, наконец, ядра. Эти данные свидетельствуют о том, что лофенал нарушает энергетику опухолевой клетки, и прежде всего — процессы окислительного фосфорилирования.

Цитотоксичность препарата доказана также при инкубации с опухолевыми клетками in vitro. При этом отмечается потеря онкогенных свойств саркомой 45. Показано, что в организме лофенал лучше связывается с клетками опухоли, чем in vitro.

Выявлен интересный факт, что после воздействия препаратом на опухолевые клетки наряду со снижением или потерей онкогенности заметно повышается их иммуногенность, т. е. более отчетливо выявляются их антигенные структуры а в иммунных сыворотках появляется бо́льшее количество антител к поврежденным препаратом опухолевым клеткам, чем при иммунизации нативной тканью опухоли.

Высказывается предположение, что после проведенной химиотерапии лофеналом происходит аутолиз клеток опухоли, в результате чего лучше выявляются содержащиеся в них в небольшом количестве антигены. Не исключена возможность появления слабых антигенных модификаций, повышающих иммуногенность ткани опухоли.

После курсового введения лофенала в терапевтической дозе также отмечаются изменения кроветворения. В периферической крови в 2,5—3 раза снижается общее количество лейкоцитов, особенно за счет лимфоцитов. Отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево с повышением числа эозинофильных лейкоцитов. Количество эритроцитов и тромбоцитов существенно не изменяется. Выявлена вариабельность лейкотоксического действия лофенала, степень которого зависит от глубины начальной лейкопении. Лишь при развитии неглубокой лейкопении абсолютное количество лимфоцитов снижается больше, чем число гранулоцитов. При умеренном уменьшении содержания лейкоцитов степень угнетения лимфопоэза и гранулоцитопоэза в общем сходна. При глубокой лейкопении количество гранулоцитов снижается значительно более резко, чем лимфоцитов.

В костном мозге отмечена умеренная гипоплазия миелоидной ткани с дистрофическими изменениями в клеточных элементах. Препарат оказывает незначительное влияние на эритропоэз и мегакариоцитопоэз. Отмечается умеренная гипоплазия лимфоидной ткани в селезенке, тимусе и лимфатических узлах с наличием деструктивных изменений в лимфоцитах.

Дистрофические, но обратимые изменения возникают в криптах тонкого кишечника, клетках слизистой толстого кишечника и желудка. Отмечено также угнетение сперматогенеза, глубина которого зависит от дозы препарата и возраста животных.

В легких, печени, почках и головном мозге морфология, а также функциональное состояние существенно не нарушаются. Это свидетельствует о сравнительно невысокой токсичности препарата. Даже при наличии отчетливого угнетения общего соматического состояния собак под влиянием высоких доз препарата (потеря аппетита, снижение активности, рвота, понос, частое мочеиспускание, раздражительность, повышенная возбудимость) многие биохимические и гематологические показатели не претерпевают значительных изменений.

Фармакокинетика. Распределение лофенала в организме происходит неравномерно как по скорости накопления его в тех или других органах так и по концентрации. Высокое содержание реакционноспособных алкилирующих группировок препарата (при пероральном введении), определяемых с помощью γ-(4-нитробензил)-пиридина, об-

наруживается в сыворотке крови, в желудке, печени, почках. Значительно меньше активного препарата накапливается в легких, селезенке, семенниках. Наиболее чувствительные виды опухолей не являются в организме тканью селективного его накопления. Обращает внимание не только очень низкое содержание препарата в опухолевой ткани, но и медленное выведение его из опухоли. Через сутки, когда содержание лофенала в сыворотке и легких заметно снижается, в опухоли обнаруживаются еще высокие его концентрации. Даже при увеличении суммарной дозы препарата не отмечается повышения его накопления в опухоли и организме. Максимальные уровни алкилирующих группировок препарата определялись через 1 ч в сыворотке крови — 120 γ/мл, в стенке желудка — 106γ/г, а также в селезенке — 70γ/г, а позднее (через 3 ч) — в печени — 87γ/г, легких—30γ/г, семенниках — 8γ/г, а также в опухоли — 10γ/г. Выводится препарат из организма в основном с калом и в меньшей степени с мочой.

Механизм действия. В механизме антибластического действия препарата важная роль принадлежит изменениям в энергетическом обмене клеток и нарушениям синтеза ДНК. Повреждая структуру митохондрий и клеточных мембран, препарат приводит к изменению их проницаемости для воды и низкомолекулярных метаболитов, вызывая при этом активизацию ряда катаболических ферментов. Регенерация АТФ-азы в клетках ингибируется, что блокирует все процессы, связанные с использованием энергии,— деление клеток, биосинтез коферментов, нуклеиновых кислот, белков и их предшественников, транспорт веществ в клетки а также гликолиз. Лофенал приводит также к резкому торможению накопления в клетках опухоли продукто. распада глюкозы — ^{14}C-лизина, причем задержка накопления меченой глюкозы соответствует степени регрессии опухолей. Кроме того, показано, что под влиянием этого препарата при хорошем антибластическом эффекте ускоряется включение рубидия (R^{86}) в эритроциты как у животных перевивными опухолями, так и у онкологических больных.

Показания к применению. При химиотерапии лофеналом объективный эффект в клинике можно получить при хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, особенно у больных с выраженным интоксикационным синдромом, а также при раке яичника — в случаях нерадикальных операций с диссеминацией процесса. Ближайшие объективные результаты лечения лофеналом получают в большом проценте случаев, однако ремиссии непродолжительны. Поддерживать ремиссии можно с помощью повторных курсов химиотерапии этим препаратом, однако после 4—5 курсов нередко наблюдают резистентность к нему.

Способ применения и дозы. Лофенал применяют внутрь в таблетках. Суточные и курсовые дозы индивидуализируются в зависимости от характера заболевания, состояния больного и переносимости препарата. Взрослым больным раком яичников он назначается ежедневно в дозах 0,6—1,2 г в день в один или два приема после еды. Обычно лечение больных начинают с дозы 0,6 г в день, затем при хорошей переносимости препарата через 2—3 дня суточную дозу постепенно увеличивают до 1,2 г. В среднем на курс химиотерапии необходимо от 30 до 50 г лофенала.

При лечении хронического лимфолейкоза дозировка и режим применения препарата зависят от степени лейкоцитоза. При высоком содержании лейкоцитов лофенал назначают по 0,6 г ежедневно, при умеренном лейкоцитозе — по 0,3 г ежедневно, а если число лейкоцитов относительно низкое — по 0,3 г через один или два дня. В определении суточных и курсовых дозировок необходимо также учитывать скорость снижения числа лейкоцитов крови.

Для закрепления эффекта целесообразно проводить поддерживающее лечение по 0,3—0,6 г один раз в неделю. Химиотерапию лофеналом можно проводить в амбулаторных условиях.

Побочное действие. В период лечения лофеналом у некоторых больных наблюдаются потеря аппетита, тошнота, иногда рвота; могут развиться умеренные лейко- и тромбоцитопении, хотя они обратимы и быстро проходят. Угнетается преимущественно лимфопоэз. Ремиссии иногда достигают 1 года и более.

Противопоказания. Не рекомендуется применение лофенала при выраженной анемии, лейкопении и тромбоцитопении, в терминальных стадиях болезни, а также при тяжелых сопутствующих заболеваниях (активная форма туберкулеза, паренхиматозный гепатит нефрит и сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации).

Форма выпуска и хранение. Лофенал выпускается в таблетках по 0,3 г. В упаковке содержится 100 таблеток. Хранится препарат в стеклянных, хорошо закупоренных флаконах из темного стекла в защищенном от света месте при низкой температуре по списку Б.

Rp.: Lophenali 0,3
D. t. d. № 100 in tabul.
S. По 1 таблетке 2 раза в день.

МЕРКАПТОПУРИН — MERCAPTOPURINUM

Синонимы: Леупурин, 6-меркаптопурин, 6-МП, Ismipur, Leopurin, Leukerin, Leupurin, Mercaleukin, Mercalkukine, Mercamurine, 6-Mercaptopurine, Mercapurene, Mercapurin, Mercaputene, Mern, 6-MP, Mycaptine, Nerin, NSc-755, Purinethol, Purine-6-thiol.

Меркаптопурин — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, является одним из наиболее активных антагонистов пу-

Меркаптопурин

ринового обмена. Препарат представляет собой аналог аденина и гипоксантина — главных предшественников синтеза нуклеиновых кислот.

По химической структуре он близок естественным пуриновым основаниям является их конкурентным антагонистом и проявляет в организме антиметаболическое действие Это желтый кристаллический порошок без запаха, почти нерастворим в воде, спирте, эфире, хлороформе и ацетоне, растворим в горячей воде, растворах щелочей и аммиака.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В связи с плохой растворимостью в воде и физиологических растворителях меркаптопурин в эксперименте и клинике применяется обычно перорально. Это препарат средней токсичности. В токсических дозах он вызывает картину подострой интоксикации. После введения меркаптопурина животным в полулетальной дозе последние перестают принимать пищу, становятся малоподвижными, теряют в весе, у них

появляется диарея, развиваются резкая лейкопения, тромбоцитопения и ретикулоцитопения. Интоксикация проявляется главным образом в угнетении кроветворения и нарушении деятельности пищеварительного тракта. Морфологически это выражается в гипоплазии костного мозга, атрофии лимфоидной ткани, дегенеративных изменениях слизистой оболочки кишечника и паренхимы печени. Указанные изменения обратимы, и регенераторные процессы протекают довольно быстро. При этом происходит интенсивная пролиферация лимфоидных клеток, приводящая к плазматизации лимфоузлов, селезенки и тимуса.

Установлено отчетливое иммунодепрессивное действие меркаптопурина, подавляющего процесс трансформации малых лимфоцитов в большие лимфобласты, способные продуцировать антитела или вступать в реакцию с антигеном. Препарат проявляет также эмбриотоксическое и тератогенное действие. У беременных крыс он вызывает нарушение эмбриогенеза, приводя к увеличению постимплантационной гибели зародышей и аномалиям развития.

В высоких и терапевтических дозах меркаптопурин вызывает нарушение обмена ряда микроэлементов —никеля, цинка, меди, молибдена, марганца — и приводит к их дефициту, что связывают с недостаточным их поступлением и усиленной кишечной элиминацией из организма, а также перераспределением их между плазмой крови и тканями.

Обладая низкой избирательностью действия, меркаптопурин вызывает угнетение кроветворения. В токсических дозах, близких к LD_{50}, препарат при однократном введении уже на 2-е сутки вызывает у крыс снижение общего количества лейкоцитов на 35—40 % главным образом за счет числа лимфоцитов, тогда как количество нейтрофилов превышает в эти сроки исходные показатели. Лейкопения сохраняется в течение 8—10 сут с максимумом депрессии на 4—5-е сутки (до 50 %). При этом наблюдается также уменьшение числа нейтрофилов. Достоверного снижения содержания эритроцитов и гемоглобина не отмечается, хотя несколько уменьшается уровень тромбоцитов крови, возникает выраженная ретикулоцитопения, которая нормализуется обычно через 8—9 сут.

Препарат обладает выраженным миелоингибирующим действием. В костном мозге снижается общее количество миелокариоцитов. Отмечается заметное угнетение гранулоцитопоэза, обусловленное в основном уменьшением содержания незрелых форм нейтрофильного ряда. Уменьшается абсолютное число бластных клеток. Наиболее чувствительными к меркаптопурину оказались гранулоцитарный и эритроцитарный ростки, менее чувствительным — мегакариоцитарный росток. В костном мозге доминируют лимфоидные формы, увеличивается содержание плазматических клеток. Начиная с 7—10-х суток происходит постепенная нормализация всех ростков гемопоэза, завершающаяся через 3—4 недели.

Противоопухолевое и антилейкозное действие меркаптопурина доказано на широком спектре перевивных опухолей и лейкозов. Отчетливый терапевтический эффект обнаружен при солидных опухолях, главным образом эпителиального происхождения: аденокарциноме 755 и карциноме Е 0771, карциносаркоме Уокера, карциноме Флекснер Джоблинга, эпидермоидной карциноме мышей. Выраженное ингибирующее действие меркаптопурин оказывает также при саркоме 180 и саркоме Е-39 мышей. Значительный эффект получен при асцитной опухоли яичника крыс (ОЯ), а также на культуре линии САov — клеток рака яичника человека. Чувствительными к препарату оказались асцитная форма лейкоза 5178, лимфолейкоз L-1210, миелолейкоз крыс. Заметно угнетая развитие лейкемического процесса у жи-

вотных, препарат тормозит нарастание количества незрелых форм клеток крови, хотя не всегда удается достичь полного излечения. В результате успешной терапии отмечается значительное увеличение продолжительности жизни животных. Малочувствительны к меркаптопурину лимфома ЛИО-1, лейкоз 4946, лейкоз NK/Ly и карцинома Эрлиха. В то же время саркомы и лимфосаркомы крыс, саркома 37 мышей, а также меланома, гепатома, вирусная лейкемия Молони, гемоцитобластоз La оказались нечувствительными к препарату. Меркаптопурин оказывает цитотоксическое действие на микроорганизмы, в частности тормозит рост молочнокислой палочки (L. casei).

Морфологически в чувствительных к препарату опухолях наблюдаются дискомплексация клеток и выраженные деструктивные изменения в них с явлениями кариопикноза и кариорексиса. Гистохимически в ядрах опухолевых клеток отмечено уменьшение содержания ДНК. Наиболее отчетливые и ранние ультрамикроскопические изменения препарат вызывает в структуре ядра опухолевых клеток (аденокарцинома 755). Уже через 6 ч после введения препарата в субтоксической дозе уменьшается электронная плотность ядер, обнаружено перераспределение в них хроматина, увеличивается количество инвагинаций. В эндоплазматической сети наблюдаются набухание и фрагментация канальцев, их вакуолизация. Изменения митохондриального аппарата клеток опухоли выражены нерезко и наступают позднее. Лишь через 4 сут происходит уменьшение содержания свободных и связанных рибосом. Повреждение клеточных органоидов после обработки меркаптопурином сопровождается увеличением количества лизосом и цитолизом. Ультраструктурные изменения довольно стойкие и продолжительные.

Общее токсическое действие меркаптопурин проявляет и после курсового введения в терапевтических дозах. При этом отмечаются задержка роста животных и даже некоторое уменьшение их массы.

Направленность изменений гемопоэза сохраняется, однако выражены они в значительно меньшей степени. Содержание лейкоцитов крови снижается лишь на 20 %, ретикулоцитопения, как правило, не возникает, угнетение миелоидного и эритроидного ростков выражено нерезко, хотя митотический индекс при этом несколько уменьшается. Регенераторные процессы всех ростков гемопоэза завершаются в течение 7—10 сут.

После курсового применения у животных меркаптопурин приводит к повышению гемокоагулирующих свойств крови, значительному ингибированию ее фибринолитической активности, тогда как при однократном введении существенных сдвигов в свертывающей системе крови не выявлено.

Препарат в эксперименте проявляет противовоспалительное действие, которое не всегда коррелирует с количеством циркулирующих гранулоцитов или лимфоцитов.

Меркаптопурин оказывает токсическое влияние как на тимусзависимые, так и на тимуснезависимые лимфоидные элементы. При этом нарушается гемодинамика — возникает малокровие красной пульпы селезенки, активируется распад эритроцитов появляется большое количество сидероцитов. Иммунодепрессивное действие препарата проявляется в снижении титра преципитинов сыворотки крови, уменьшении количества и активности плазматических клеток, ответственных за синтез антител, увеличении содержания нейраминовой кислоты в сыворотке, что свидетельствует о десенсибилизирующем действии препарата и подавлении аллергических реакций замедленного типа.

Длительное введение меркаптопурина собакам и кроликам вызывает выраженное угнетение канальцевой секреции. У собак это не со-

провождается нарушением диуреза и фильтрации, у кроликов — наоборот. У здоровых грызунов в лечебных дозах препарат не вызывает изменений функций почек.

Высокая гепатотропность меркаптопурина приводит к нарушению многих функций печени — поглотительно-выделительной, белковообразовательной, пигментной, углеводной и др. Общее содержание белка в крови снижается, уменьшается концентрация альбуминов, γ-глобулинов и увеличивается содержание α_2-глобулинов. О токсическом повреждении печени и частом возникновении желтух при лечении меркаптопурином свидетельствуют клинические данные.

Фармакокинетика и метаболизм. Меркаптопурин, меченный по ^{35}S и ^{14}C, после перорального применения быстро всасывается из пищеварительного тракта. Лишь небольшая часть препарата включается в нуклеиновые кислоты нормальных тканей и опухоли а значительное количество его спустя короткое время выделяется с мочой в неизмененном виде либо в виде продуктов его расщепления.

При внутривенном введении меркаптопурина концентрация метки в крови начинает снижаться уже в первые минуты. Период ее полувыведения из плазмы 24—45 мин. Около 20 % препарата в кровеносном русле связывается белками плазмы. Несмотря на низкую степень ионизации, препарат с трудом проникает через гематоэнцефалический барьер и слишком токсичен для интратекального введения. В довольно высоких концентрациях радиоактивная метка определяется в ткани опухоли. Чувствительные к препарату опухоли включают меркаптопурин в ДНК клеток в сотни раз интенсивнее, чем устойчивые, а скорость элиминирования его из ДНК чувствительных опухолей довольно низкая.

В организме меркаптопурин быстро подвергается биотрансформации, превращаясь под действием ксантиноксидазы в 6-тиомочевую кислоту. Препарат выводится почками.

Через час в моче обнаруживается 39% неизмененного меркаптопурина, 36 % 6-тиомочевой кислоты, 13 % неидентифицированных продуктов и следы неорганического сульфата.

Пока ано, что радиоактивный меркаптопурин включается в ДНК и РНК; в частности, в ДНК незрелых клеток больных хронической миелоидной лейкемией он определяется примерно в течение 2 недель.

Характерная особенность мета олизма меркаптопурина заключается в том, что под действием ферментов опухолевых и лейкозных клеток он проходит «летальный синтез», превращаясь при этом в биологически активные нуклеотиды являющиеся ингибиторами жизненноважных ферментов. Установлено несколько путей биотрансформации препарата. В начальной фазе меркаптопурин под действием ксантиноксидазы превращается в тиоксантин, а затем в тиомочевую кислоту (путь дезактивации препаратов), при этом образуется 6-метилтиопурин.

Под действием фермента «летального синтеза» гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы меркаптопурин превращается в соответствующий рибонуклеотид — меркаптопурин-рибозид-фосфат (МПРФ), который ингибирует синтез пурина de novo, осуществляя превращение фосфорибозилпирофосфата в фосфорибозиламин. Рибонуклеотид меркаптопурина (МП) также является ингибитором превращения инозиновой кислоты в гуаниловую и адениловую кислоты.

Метаболический блок под действием меркаптопурина осуществляется на стадии, предшествующей превращению ИМФ в АМФ и ГМФ. Наиболее вероятной признана конкуренция между меркаптопурином и гипоксантином за фермент, катализирующий превращение гипоксантина в ИМФ. Меркаптопурин под действием соответствующих фер-

ментов может превращаться в нуклеотиды 6-тиогуанина, в форме его трифосфата вступать в РНК- и ДНК-полимеразные реакции и включаться таким образом в нуклеиновые кислоты. Хроматографически идентифицировано свыше 50 продуктов метаболизма меркаптопурина.

В клетках чувствительных к препарату тканей и опухолей меркаптопурин быстро превращается в нуклеозиды, нуклеозид-моно-, нуклеозидди- и нуклеозидтрифосфаты и с помощью фосфорилаз включается в нуклеиновые кислоты. Устойчивые ткани и клетки не способны ни к тому, ни к другому.

Механизм действия. Меркаптопурин является типичным конкурентным ингибитором пуринового обмена. Противоопухолевая и антилейкемическая активность связана с его ролью быть антиметаболитом пуринов. Будучи близким по строению аденину (6-аминопурину) и гипоксантину (6-оксипурину) и являясь структурным аналогом этих соединений, меркаптопурин, попав в организм, активно включается в пуриновый обмен и тем самым вызывает нарушение синтеза нуклеиновых кислот. Особенно четко его биологическое действие выражено в некоторых опухолевых клетках и незрелых лейкоцитах, где происходят весьма активные метаболические процессы. Он препятствует синтезу нуклеиновых кислот de novo, не влияя на включение ^{14}C-аденина в нуклеиновые кислоты, но тормозит включение ^{14}C-гипоксантина и ^{14}C-формиата в ДНК и РНК опухоли и кишечника и встроение гипоксантина в полинуклеотиды. Этот антиметаболит блокирует ряд ступеней синтеза пуриновых нуклеотидов, действуя в виде основания и соответствующего рибонуклеотида — меркаптопуринрибозидфосфата. Таким образом, меркаптопурин подавляет синтез ДНК и РНК на нескольких фазах клеточного цикла.

Ранее одной из главных причин цитотоксической активности препарата признавалось образование дефектных нуклеиновых кислот. Однако позднее было установлено, что аналоги пуринов, прежде чем включиться в нуклеиновые кислоты клеток, превращаются в соответствующие нуклеотиды при участии тех же ферментов,которые катализируют в организме синтез природных пуриннуклеотидов. Меркаптопурин включается в биосинтез пуринов на ранних этапах, в частности на уровне образования ИМФ, АМФ и ТМФ. Нарушая синтез нуклеиновых кислот он, естественно, приводит к угнетению размножения клеток, наиболее сильно выраженному в активно пролиферирующих элементах, интенсивно поглощающих ^{3}H-тимидин.

Меркаптопурин не вызывает блокирования перехода из фазы G_2 в митоз, хотя скорость этого перехода несколько замедляется. В то же время он предотвращает вступление в митоз клеток, находившихся в период воздействия в фазе G_1, что может свидетельствовать о блоке перехода клетки из фазы G_1 в фазу S.

Ключевым ферментом, ответственным за чувствительность опухолевых клеток к препарату, является пуриннуклеотидпирофосфорилаза. Клеточные мутации, приводящие к потере этого фермента, обусловливают устойчивость опухоли к меркаптопурину.

Показания к применению. В клинике меркаптопурин применяют главным образом для лечения острого и подострого лейкоза детей и взрослых (острого миелобластного и острого лимфобластного лейкозов), а также при обострении хронического миелолейкоза. Имеются сведения об эффективности препарата при злокачественных неходжкинских лимфомах и хорионэпителиоме матки.

Меркаптопурин отчетливо замедляет развитие лейкемического процесса, приводя к значительному уменьшению числа незрелых форм лейкоцитов. При химиотерапии этим препаратом можно достичь полных ремиссий в большом проценте (до 40 %) случаев, особенно у боль-

ных, ранее леченных цитостатиками. Важно, что меркаптопурин не обладает перекрестной резистентностью с антифолиевыми и алкилирующими препаратами и при наличии устойчивости лейкозного процесса к последних с помощью меркаптопурина можно добиться длительной ремиссии. У больных хроническим миелолейкозом препарат применяется как правило, в случае развития бластного криза, причем объективный лечебный эффект достигается более чем у половины больных. Лечение острых лейкозов проводится обычно этим антиметаболитом в сочетании с преднизолоном.

Лучшие результаты при лейкозах можно получить при сочетании меркаптопурина с другими цитостатиками (алкалоидами, алкилатами, антибиотиками, а также антиметаболитами). Это особенно четко выражено при полихимиотерапии хорионэпителиомы матки (меркаптопурин, метотрексат), а также лимфом (циклофосфан, метотрексат, меркаптопурин, преднизолон).

Способ применения и дозы. Меркаптопурин назначают внутрь в таблетках перорально. В течение первых 3—4 недель препарат применяют ежедневно в суточной дозе 2—3 мг/кг, которая может быть разделена на 2—3 приема. Лечение следует проводить длительно до появления признаков токсичности либо до достижения эффекта. Возможно использование высоких разовых доз препарата.

Побочное действие. Меркаптопурин в рекомендованных терапевтических дозах относительно малотоксичен и обычно хорошо переносится больными. При длительном лечении препаратом и повышенной чувствительности у больных могут развиться диспептические расстройства (тошнота, рвота, анорексия), реже — угнетение кроветворения (умеренная лейкопения, тромбоцитопения и анемия), стоматит, диарея. Иногда наблюдаются нарушения функции печени с холестазом, дерматиты геморрагические расстройства. Эти проявления токсичности нестойки и легкообратимы.

Противопоказания. К применению меркаптопурина противопоказания не установлены. Однако при нарушении функции печени, почек, а также наличии лейко- и тромбоцитопении препарат необходимо назначать с осторожностью.

Форма выпуска. Выпускают меркаптопурин в таблетках, содержащих по 0,05—0,1 г (50—100 мг) препарата, упакованных во флаконы по 50 шт. За рубежом выпускается препарат для инъекций в виде лиофилизированного порошка по 0,5 г во флаконе. При разведении в 49,8 мл стерильной воды для инъекций 1 мл раствора содержит 10 мг препарата. Сохраняют препарат в сухом, прохладном, защищенном от света месте по списку Б.

Rp.: Mercaptopurini 0,05
D. t. d. № 50 in tabul.
S. По 2—3 таблетки в день (2—3 приема).

МЕТОТРЕКСАТ — METHOTREXATUM

Синонимы: аметоптерин, Amethopterin, Amethopterine, Methopterine, Methotrexate, Methylaminopterinum, MTX, NSC-740, R-9985.

Метотрексат относится к препаратам группы антиметаболитов и является структурным аналогом и антагонистом фолиевой кислоты. Создание антиметаболитов фолиевой кислоты обосновано тем, что тетрагидрофолиевая кислота имеет важное значение для биосинтеза многих метаболитов нуклеинового обмена, особенно тимидиловой кислоты и пуринилнуклеозидов. А так как в опухолевых клетках био-

синтетические процессы происходят довольно бурно, потребность в этих соединениях повышена.

Известно, что образование тетрагидрофолиевой кислоты из фолиевой происходит в две ступени через промежуточный продукт — дигидрофолиевую кислоту при участии ферментов фолатредуктазы и дигидрофолатредуктазы. Ингибиторы этих ферментов могут действовать как антагонисты фолиевой кислоты. Под влиянием метотрексата тормозится активность фермента дигидрофолатредуктазы и нарушается превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, участвующую в метаболизме и репродукции опухолевых клеток.

Метотрексат, или 4-дезокси-4-амино-N-метилфолиевая кислота представляет собой желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок, практически нерастворимый в воде и спирте и многих органических растворителях. Он растворим в разведенных растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

Метотрексат

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Метотрексат относится к довольно токсичным препаратам. В высоких дозах у различных животных он вызывает общую слабость, потерю аппетита, адинамию, диспептические расстройства, стоматит, угнетение кроветворения, снижение массы тела, общее истощение. У павших животных обнаруживаются дегенеративные изменения слизистой оболочки кишечника, значительная гипоплазия костного мозга и атрофия лимфоидной ткани.

При многократном применении препарат проявляет отчетливое кумулятивное действие, которое нарастает с увеличением продолжительности терапии.

Цитотоксическая активность метотрексата обнаружена на многих моделях лейкозов и опухолей животных, а также при культивировании с препаратом некоторых микробов.

Особенно чувствительными к метотрексату оказались лейкозы L-1210, L-4946 L-5178, СЗМЕД Р-288, NK/Ly, а из солидных опухолей — лимфомы ЛИО и АКR мышей, лимфосаркома Плисса, опухоль Р-8154, саркома Йенсена, карциносаркома Уокера, спонтанный рак молочной железы крыс, аденокарцинома 755 мышей, перевивной рак шейки матки РШМ-5, саркома 180, карцинома Эрлиха саркома Рауса. Даже при менингиальной форме лимфомы L-1210 метотрексат значительно продлевает жизнь мышей (более чем на 90 %). Положительный эффект получен также при штамме хорионэпителиомы человека, перевитой бестимусным мышам, что в дальнейшем подтвердилось в клинике. Препарат проявил ингибирующее действие на модели перевивной опухоли хомяка, первично индуцированной ДМБА. Слабый эффект получен при лейкозе мышей, индуцированном вирусом Раушера.

Цитотоксичность метотрексата доказана также на культуре почек китайского хомячка, и штамме Hela курса. Препарат in vitro тормозит рост Streptofaecalis у цыплят и крыс. В то же время при инкубации

лейкозных клеток в среде, содержащей метотрексат, гибели их не наблюдается. К препарату проявляют устойчивость такие опухоли, как карцинома Флекснер — Джоблинга, карцинома Герена перевивные глиомы, ретикулез-гемоцитобластоз крыс, эксплантаты клеток меланомы человека.

Одним из наиболее характерных побочных явлений метотрексата является нарушение деятельности пищеварительного тракта, вследствие чего наблюдаются рвота диарея деструктивные изменения в тонком кишечнике. Под влиянием токсических доз препарата у животных проявляются заметные нарушения функций печени — снижение содержания белка и белковых фракций сыворотки крови, их дисбаланс, нарушение антитоксической. экскреторной и пигментной функций, замедление желчевыделения. Дегенеративные морфологические изменения выявляются в печеночной паренхиме. Метотрексат тормозит регенераторные процессы в печени животных после частичной ее гепатэктомии. У больных в процессе лечения метотрексатом также нередко возникают изменения отдельных ее функций вплоть до развития желтухи.

Метотрексат, как и другие цитостатики, угнетает гемопоэз. После однократного применения препарата наблюдается выраженное миелодепрессивное действие в виде резкой лейкопении и уменьшения числа миелоидных элементов в костном мозге, что проявляется не только в нарушении дифференциации клеток-предшественников миелоидных элементов, но и их созревания. На этом фоне наблюдается снижение весовых коэффициентов лимфоидных органов — селезенки, тимуса, лимфоузлов, обеднение их цитологической картины, уменьшение количества бластных клеток, а также деструктивные изменения в элементах лимфопоэза. В лимфоузлах и селезенке уменьшаются количество и размеры фолликулов в больших лимфоцитах, появляются пикнотизированные ядра, снижаются число митозов и плазматических клеток.

Обнаруживаются изменения и со стороны почек. У животных нарушается диурез, снижается клиренс, возникают дистрофические изменения в клубочковом аппарате и канальцах почек.

В высоких и даже терапевтических дозах препарат оказывает у животных отчетливое иммунодепрессивное действие, резко снижая уровень специфических антител вплоть до полного подавления иммунного ответа. Угнетение гуморального иммунитета обусловлено главным образом нарушением индукционной фазы антителообразования. При этом заметно снижаются фагоцитарная функция лейкоцитов и вообще защитные силы организма.

Препарат обнаруживает антикоагулянтные свойства, проявляющиеся в нарушении свертываемости крови, а также тератогенное действие.

Фармакокинетика и метаболизм. После внутривенного введения метотрексата здоровым мышам в терапевтических дозах он быстро исчезает из крови и столь же быстро накапливается в органах. В течение первых 2 ч как в плазме, так и в различных тканях выявляются значительные его концентрации. Наиболее высокие уровни препарата обнаружены в печени и почках уже в течение первого часа. В семенниках и головном мозге препарат определяется в небольших количествах. Увеличение дозы метотрексата до МПД приводит к повышению его концентрации и времени пребывания в тканях различных органов. В течение суток высокие концентрации обнаруживаются в печени, почках, причем кинетические кривые имеют волнообразный характер с появлением «пиков» концентраций. Распределение препарата в крови, селезенке, головном мозге и легких характеризуется постепенным снижением уровня на протяжении суток. Максимальный уровень пре-

парата в печени достигается через 30 мин, а в почках — через 6 ч. К этому времени метотрексат полностью исчезает из ткани печени.

При внутрибрюшинном введении концентрация препарата в большинстве органов и тканей обычно выше, чем в крови. В фармакодинамике метотрексата при внутриартериальном введении по сравнению с внутривенным существенных различий не отмечено.

У животных с опухолями содержание препарата почти во всех органах, в том числе в печени и почках, ниже, чем у контрольных. Исключение составляет селезенка, в ткани которой уровень метотрексата и сроки его обнаружения значительно возрастают. В ткани опухоли преимущественного накопления препарата не выявлено, в то же время значительно замедлен его обратный транспорт из опухолевых клеток. Проникновение препарата в опухолевую клетку осуществляется посредством активного транспорта, а при высоких его концентрациях — путем пассивной диффузии. В клетках препарат специфически связывается с ферментом дигидрофолатредуктазой до полного насыщения, но присутствует и в свободном виде. Через 3 ч после введения метотрексата в невысоких дозах устанавливается динамическое равновесие, т. е. эквивалентная концентрация его внутри и вне клетки. Обратный выход препарата из клетки затруднен. Проницаемость мембран опухолевых и лейкозных клеток для метотрексата выше, чем для нормальных, а снижение концентрации в последних происходит быстрее, чем в опухолевых и лейкозных. Препарат выводится с мочой и калом. С мочой выводится до 70 % меченого ^{3}H-метотрексата, а 27 % выводимых веществ относится к его метаболитам. В кале эти соотношения составляют 19 и 72 %. На протяжении 12—14 ч выводится до 24 %, а в последующие 30 ч — более 90 % препарата преимущественно в неизмененном виде. Лишь при высоких дозах до 33 % его выделяется в виде 7-оксиметотрексата.

Распределение метотрексата в органах и тканях в значительной мере зависит от степени чувствительности к нему опухоли. Чем чувствительнее опухоль, тем ниже концентрация и меньше сроки нахождения препарата в нормальных тканях.

Обнаружено, что в крови больных до 20 % метотрексата связывается белками сыворотки. Снижение содержания препарата в крови характеризуется трехфазностью Период полувыведения его из крови при внутривенном введении составляет более 40 ч. После приема препарата внутрь у больных происходит быстрое его всасывание с максимумом в крови через 1,5 ч. Плазматический клиренс составляет 80 мл/мин, а период полувыведения — 44 ч. Из пищеварительного тракта всасывается 80—88 % метотрексата. При местном применении препарата у больных в виде 0,5 %-го спиртового раствора, 0,2 %-й мази или после внутрикожной инъекции 0,1 мл 0,5 %-го раствора препарат в крови не обнаруживается. У детей после внутривенной 6-часовой инфузии период полувыведения препарата значительно сокращается и составляет в среднем 3—6 ч. За 72 ч у детей с мочой выделяется более 70 % препарата.

Экскреция метотрексата у больных с мочой составляет 86—88 %, с фекалиями — 1,1—4,6 %. За сутки после внутривенного введения выделяется до 96 % метотрексата и 3—6 % метаболитов, а через двое суток — 59,5 % препарата и 40,5 % метаболитов, таких, как 7-оксиметотрексат и 4-амино-4-дезокси-^{10}-метилптериновая кислота. В то же время при пероральном введении этих малоактивных продуктов биотрансформации выделяется больше. Через сутки с мочой выводится 62,6 % метотрексата и 37,4 % метаболитов, а через двое — лишь 4,3 % препарата и 95,7 % метаболитов. В клинике показано, что

дробный режим введения препарата в высоких дозах под защитой лейковорина обеспечивает более длительное пребывание его в организме. При этом снижаются токсические проявления. После длительной инфузии препарата больным в высоких дозах элиминация характеризуется двухфазной кривой с периодами полувыведения 2 и 10 ч на фоне высокой концентрации в плазме крови. Через сутки после окончания инфузии в моче обнаруживается до 50 % введенной дозы препарата, при этом максимальный уровень его в моче более чем в 10 раз превышает содержание метотрексата в плазме.

Выведение препарата почками происходит в результате клубочковой фильтрации и секреции почечными канальцами. Отмечено, что более интенсивное выведение метотрексата с мочой характерно для больных, у которых терапевтический эффект отсутствует.

В организме человека и большинства экспериментальных животных препарат не дезаминируется и выделяется в основном в неизмененном виде. Однако в организме кроликов и морских свинок метотрексат может превращаться в 7-оксиметотрексат (ОМТХ).

Через 10 ч после введения препарата больным концентрации ОМТХ и метотрексата в плазме одинаковы. По мере повышения концентрации ОМТХ внутриклеточное содержание метотрексата, как и уровень его в плазме, снижается. При этом значительно возрастает уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в лейкозных клетках, тогда как активность *L*-синтетазы существенно не меняется. В процессе биотрансформации метотрексата в моче и фекалиях грызунов обнаружены три нестабильных метаболита, из которых основной — 4-амино-10-метилптероиновая кислота. Частичное превращение метотрексата в организме мышей и крыс осуществляется под действием ферментов кишечных бактерий. 4-Амино-10-метилптероиновая кислота сравнительно менее токсична и активна, чем метотрексат. Поэтому такой путь метаболизма метотрексата можно рассматривать как его детоксикацию.

Благодаря высокой степени ионизации и малой липофильности препарат на 50 % связывается с белками плазмы и практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Механизм действия. Противоопухолевая активность метотрексата связана с блокированием в опухолевых клетках биосинтеза ДНК, РНК и белка, вызывая множественные метаболические блоки. При этом весьма существенно, что он, как и другие аналоги фолиевой кислоты, препятствует превращению последней в биологически активные ее производные, играющие важную роль в биосинтезе пуринов и тиамина нуклеиновых кислот de novo. В отличие от других антиметаболитов, метотрексат не нуждается в «летальном синтезе». Он является мощным ингибитором ключевого фермента цикла фолиевой кислоты — дегидрофолатредуктазы (ДГФК-редуктазы) который катализирует восстановление фолиевой (ФК) и дегидрофолиевой (ДГФК) кислот в тетрагидрофолиевую (ТГФК). Оказалось, что метотрексат конкурирует с ТГФК за активные центры ферментов, переносящих С-1 на предшественники пуринов и тимина. Важная роль ТГФК-редуктазы в метаболизме активно пролиферирующих клеток заключается в том что этот фермент участвует в образовании ТГФК, одноуглеродные производные которой служат донорами формильных, метиленовых и метильных групп в реакциях биосинтеза ряда жизненно необходимых метаболитов, таких, как пурины, метионин, тимидилат, серин, холин и многие др. На стадии превращения ФК в ТГФК и возникает метаболический блок, вызванный метотрексатом.

Установлено чрезвычайно высокое и практически необратимое сродство антагонистов фолиевой кислоты, в том числе **метотрексата,**

к ДГФК-редуктазе, связанное с резким увеличением основности NH_2-группы у второго углерода птеридинового кольца. Обнаружена тесная связь клеточного деления с синтезом ДГФК-редуктазы: перед началом митоза количество ее удваивается, а затем поддерживается на постоянном уровне.

Проникая в клетку, метотрексат прочно связывается с ДГФК-редуктазой, необратимо инактивирует ее и выводит из строя биосинтетические процессы, сопряженные с циклом фолиевой кислоты. Однако значительное снижение активности фермента в опухолевой клетке происходит лишь при ее высокой концентрации. Лишь после связывания метотрексатом избытка ДГФК начинается уменьшение ее содержания, т. е. препарат относится к пороговым ингибиторам. Сильнее и чаще всего в опухолях и нормальных тканях (костный мозг, селезенка, слизистая кишечника) нарушается биосинтез пуринов и тимидилата.

В некоторых лейкозных клетках метотрексат почти полностью угнетает синтез тимидилата в результате блока тимидилатсинтетазы. А в таких опухолях, как саркома 180 карцинома Эрлиха, лейкоз Р-288 и L-5178, летальное действие препарата связано прежде всего с угнетением синтеза пуриннуклеотидов.

По-разному действует метотрексат на активность ДГФК-редуктазы, синтез тимидилата и пуринов в нормальных лейкоцитах детей и взрослых, больных лейкозом. У детей препарат приводит к угнетению синтеза тимидилата и пуринов, а у взрослых синтез пуринов не нарушается. При воздействии препаратом на опухолевые клетки вначале изменяется пул предшественников ДНК, что в свою очередь вызывает снижение уровня РНК-синтезирующих ферментов — РНК-полимеразы А и В, а затем тормозится синтез РНК. Кроме того, происходит усиленное дезаминирование дЦМФ Совокупность этих изменений и приводит клетки опухоли к гибели.

Показано, что чувствительность опухолей к метотрексату зависит от активности метионинсинтетазы. В механизме его действия важное значение придается также содержанию в опухолевых клетках S-аденозил-*L*-метионина — универсального кофермента метилирования. В проявлении антибластической активности задействованы биоантиоксидантные системы, так как под влиянием препарата активность спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови снижается.

Метотрексат относят главным образом к S-фазоспецифичным веществам. Как в чувствительных, так и в резистентных опухолях препарат вызывает наиболее существенные нарушения в клетках, находящихся в этой фазе митоза. В то же время при чувствительной лейкемии L-1210 препарат в равной мере повреждает клетки и в фазе G_1 вызывает блокирование перехода G_1— S, тогда как клетки в фазе G_2 остаются неповрежденными и могут вступать в митоз. Препарат вызывает дегенерацию почти половины клеточной популяции, причем гибнут в равной мере клетки, находящиеся как в S, так и G_1-фазах.

Для проявления биологических эффектов метотрексата обнаружена дозная зависимость. При малых дозах препарата нарушается синтез ДНК и РНК и возникают дегенеративные изменения клеток в S фазе, а при больших — нарушается также синтез белков и возникают изменения клеток в фазе G_1. На неделящиеся клетки метотрексат не оказывает влияния, что свидетельствует о его фазоспецифичности. В клинике обнаружено, что быстропролиферирующие лимфомы более чувствительны к препарату, чем медленно растущие.

Показания к применению. Метотрексат рекомендован для лечения острого лейкоза главным образом у детей. При остром лейкозе взрослых он оказался менее эффективным. Лечебный эффект может быть достигнут также при хорионэпителиоме матки, раке молочной железы,

легких, яичка, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы и шеи (опухолях верхнечелюстной пазухи, слизистой оболочки рта), при лимфомах, остеогенной саркоме, саркомах мягких тканей, медуллобластоме у детей. В отдельных случаях объективные ремиссии наблюдаются при опухолях яичника, пищевода, раке шейки матки, грибовидном микозе.

Метотрексат оказался одним из наиболее эффективных средств лечения хорионэпителиомы матки. В ранних стадиях заболевания и при невысоком титре хорионического гонадотропина у 90 % больных можно достичь полной регрессии опухоли. В запущенных случаях заболевания с диссеминацией процесса предпочтительна комбинация метотрексата с дактиномицином, рубомицином и хлорбутином, в результате чего полные регрессии наступают у 70—80 % больных. Особенно ценным представляется тот факт, что после успешного курса лечения хорионэпителиомы у многих женщин сохраняется детородная функция.

При остром лейкозе лечение метотрексатом в ряде случаев приводит к продлению жизни больных до 2 лет. Наряду с клинической наступает гематологическая ремиссия. Лучшие результаты были получены при опухолевой форме острого лейкоза, особенно в случаях сочетания препарата с другими цитостатиками. Немаловажным является то, что метотрексат является единственным препаратом, применяющимся для профилактики поражений ЦНС при остром лимфобластном лейкозе.

Способ применения и дозы. Метотрексат вводят больным внутривенно, внутримышечно, перорально и интралюмбально. Детям, больным острым лейкозом, препарат предпочтительнее давать перорально. Его применяют в различных режимах, в зависимости от формы заболевания, переносимости препарата и чувствительности к нему опухолевого процесса.

Метотрексат назначают больным ежедневно перорально в таблетках по 2,5—5 или 10 мг либо через день по 25 мг. Иногда препарат вводят по 20—25 мг ежедневно в течение 4—5 дней либо в той же дозе два раза в неделю. При интенсивной терапии метотрексат дают больным в высокой дозе — 30—40 мг — один раз в 5 дней. При указанных режимах общая курсовая доза препарата в среднем составляет 0,2—0 3 г (200—300 мг). Повторные курсы лечения обычно проводят с интервалами 2—4 недели в зависимости от степени интоксикации.

В последнее время за рубежом успешно используют высокие и сверхвысокие дозы метотрексата под защитой антидота лейковорина. В этих случаях препарат вводят методом внутривенной инфузии в течение 4—24 ч в дозах от 50 до 500 мг/кг (в среднем 7,52 г/м^2). Для предупреждения почечной токсичности за 12 ч до инъекции метотрексата производят гипергидратацию (внутривенное введение 3 л/м^2 жидкости и гидрокарбоната), которую продолжают еще в течение суток с начала инфузии. Препарат начинают вводить при pH мочи 7,0 и выше. При кислом pH мочи дополнительно назначают гидрокарбонат натрия.

Через 2 ч после окончания инфузии метотрексата внутривенно вводят лейковорин в дозе 15 мг/м^2, повторяя инъекции через каждые 6 ч (всего 8 введений). Лейковорин можно назначать и внутримышечно по 15 мг каждые 3 ч либо по 9 мг каждые 6 ч с последующим пероральным его приемом через каждые 6 ч (всего 4 раза). Показана целесообразность перорального приема лейковорина. В качестве антидота могут быть использованы также тимидин и фермент карбоксипептидаза.

Побочное действие. В период лечения метотрексатом у больных могут возникать нарушения со стороны пищеварительного тракта.

Диспептический синдром проявляется в виде тошноты, рвоты, диареи, стоматита, гастроэнтероколита может возникать местно-раздражающее действие на слизистую оболочку полости рта, пищевода и кишечника, развиваются гингивиты, глосситы, эзофагиты, язвенные поражения слизистой кишечника. Препарат обладает миелодепрессивным действием, что нередко приводит у больных к развитию умеренных лейкопений, анемий, и тромбоцитопений. Иногда возникают гепатопатии в форме гепатита, а при длительном применении препарата возможно развитие фиброза и даже цирроза печени. При наличии у больных хронической патологии почек возможно проявление нефротоксичности, возникновение нефрита и цистита.

У некоторых больных появляются конъюнктивиты, изредка ректиты, дерматиты, гиперпигментация кожи, алопеция. Описаны случаи аллергического пульмонита.

При интратекальном введении нередко наблюдаются нейропатии— судороги, головокружения, головные боли, трофические расстройства.

Большинство возникающих нарушений обратимы и после удлинения интервала между введениями или снижения дозы метотрексата проходят самопроизвольно

Антидотом метотрексата является лейковорин. Поэтому в тяжелых случаях передозировки препарата больному необходимо сразу же ввести 3—6 г лейковорина. Одновременное назначение лейковорина и метотрексата не рекомендуется (см. выше).

Противопоказания. Применение метотрексата противопоказано при беременности, заболеваниях печени и почек, угнетении костномозгового кроветворения. При высоких показателях мочевины и креатинина даже малые дозы метотрексата могут привести к тяжелой интоксикации.

Форма выпуска и хранение. Метотрексат выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, содержащих по 0,0025 г (2,5 мг) препарата (по 50 таблеток в упаковке), а также в ампулах по 0,005 г (5 мг) для инъекции. Растворы готовят непосредственно перед введением.

Сохраняют препарат в сухом, защищенном от света месте при температуре 5—10 °С по списку Б.

Rp.: Methotrexati 0 0025
D. t. d. № 50 in tabul.
S. По 1 табл. 3 раза в день.

Rp.: Methotrexati 0,005
D. t. d. N 30 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

МИЕЛОБРОМОЛ — MYELOBROMOLUM

Синонимы: ДБ, ДБМ, дибромманнит, Dibrommannit, Dibrommannitol, Dibromomannitol, Mitobronitol, Mitobronitolum, NSC-94100, R-54.

В процессе исследования цитостатического механизма действия антибластических веществ из группы метансульфоновых эфиров (миелосан, маннитмилеран) было обращено внимание на бромпроизводные полиспиртов (миелобромол и митолактол), близких по биологической активности к диметилпроизводным типам миелосана.

Миелобромол разработан исследователями Венгерской Республики, относится к группе бромистых производных сахарных алкоголей и в структуре не содержит цитотоксических групп, хотя его причис-

ляют к алкилирующим соединениям. Представляет собой 1,6-дибром-1,6-дидезокси-*D*-маннит:

$$\begin{array}{c} CH_2Br \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ HO-C-H \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2Br \end{array}$$

Присутствие в молекуле препарата липофильной углеродно-галоидной части и гидрофильных алкогольных групп обеспечивает ему благоприятные биологические условия транспорта. Это белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде. При длительном стоянии в водных растворах он постепенно гидролизуется.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Миелобромол — малотоксичный препарат. Особенно низкая токсичность его при пероральном применении, при подкожном и внутрибрюшинном выше. В острых опытах при введении животным препарата в летальных дозах гибель наступает на фоне развития панмиелофтиза и поражения почек. Морфологически в печени и почках возникают выраженные дегенеративно-дистрофические изменения. При длительном применении препарата в МПД отмечается снижение массы тела и печени, а также дистрофические изменения в клетках печени и почечных канальцах. Токсическое действие препарата кумулируется лишь в незначительной степени.

Миелобромол как при парентеральном, так и при пероральном введении проявляет противоопухолевую активность у животных с различными по генезу и морфологическому строению моделями перевивных опухолей. Опухоли соединительнотканного происхождения оказались более чувствительными к препарату, чем опухоли эпителиального генеза.

Наилучший эффект получен при асцитной форме саркомы Иошида (80—100 % торможения роста). В условиях in vitro после 2-часовой инкубации клеток саркомы Иошида миелобромол в концентрации 10—20 мкг/мл препятствует приживлению опухоли при последующей перевивке. В терапевтических дозах препарат тормозит рост карциносаркомы Уокера крыс на 75 %, карциномы Герена — на 59, саркомы Беневоленской — на 64 %. Под влиянием препарата острая миелоидная саркома Шея излечивается в 25 % случаев. В то же время при рабдомиосаркоме крыс эффекта получено не было.

Из опухолей мышей препарат проявляет слабое ингибирующее действие при саркоме 180 (60 %), саркоме 37 (62 %), асцитной саркоме Амутал (36 %), несколько лучший эффект наблюдается при асцитном раке Эрлиха (65 %) (излечение в половине случаев). Лимфоидные опухоли, в частности лимфома NK/Ly, оказались резистентными к препарату.

Миелобромол проявляет отчетливое антиметастатическое действие. В 80 % случаев он препятствует образованию метастазов при внутривенной перевивке саркомы Йошида, удлиняет продолжительность жизни при опухолях Уокера, обеспечивая излечение в 40—60 % случаев.

Цитоморфологические изменения в культуре клеток Hela выявляются уже после воздействия препарата в минимальной терапевтической дозе. Через 24 ч снижается число митозов, большинство из них приобретает уродливые формы. Появляется большое число гигантских многоядерных клеток. Аномалии митотического деления сопровождаются мутагенным эффектом — возникают полярные хромосомы, звездообразные и тройные метафазы, встречаются хромосомные мостики, эозинофильные включения в цитоплазме, свидетельствующие о нарушении обмена нуклеиновых кислот. На месте погибших клеток отмечается выраженный фагоцитоз.

Электронно-микроскопические нарушения в цитоплазме опухолевых клеток выявляются раньше чем в ядре Особенно выражены изменения в митохондриях, затем появляется агрегация рибосом и увеличивается число везикулярных эндоплазматических образований. В мало изменившихся клетках возникают липидные включения, скопления гликогена, вакуоли и миелиновые образования. Изменения эти свидетельствуют о повреждении мембранной системы клеток, нарушении их проницаемости и освобождении лизосомальных энзимов.

Обращает внимание высокий химиотерапевтический индекс миелобромола равный 8.

Препарат обладает выраженным миелотропным действием. Наиболее селективно он ингибирует гранулоцитопоэз и даже в терапевтической дозе приводит к значительному (на 50 %) уменьшению числа зернистых лейкоцитов Максимальное угнетение миелопоэза обычно наблюдается через несколько дней после окончания курса терапии и продолжается довольно длительное время. Лимфопоэз довольно устойчив к действию препарата, и уменьшение числа лимфоцитов крови вдвое происходит лишь после применения субтоксических доз препарата. Не отмечается также существенных нарушений эритро- и тромбоцитопоэза.

Фармакокинетика и метаболизм. Миелобромол in vivo значительно более стабилен, чем известные алкилирующие соединения. Период полураспада препарата, меченного по ^{82}Br, у собак и крыс составляет 5—10 ч. При этом разрывается связь CH_2 — Br, а в продуктах биотрансформации сохраняется связь C — Br. Для устойчивости препарата и его метаболитов существенна их способность к обратимому связыванию белками плазмы крови преимущественно с альбуминами. Характерно, что сам препарат не мигрирует, так как не имеет заряда, а передвигается его белковый комплекс, который к тому же защищает миелобромол от гидролитического действия щелочной среды крови. Показано, что через 5,5 ч после введения ^{82}Br-миелобромола наряду с появлением около 80% радиоактивного препарата в моче обнаруживается до 6 % бромид-иона, а 14 % радиоактивности составляют неидентифицированные метаболиты с ковалентной связью C—Br. Через сутки после введения препарата определяется только 24 % радиоактивного миелобромола, 6 бромида-иона и 74 % метаболитов с ковалентной связью C—Br.

Скорость биотрансформации миелобромола в организме незначительна. Через 5—6 ч после внутривенной инъекции собакам меченного по ^{82}Br препарата 20—30 % введенной дозы радиоактивности обнаруживается во внутриклеточном пространстве, 60—80 % введенной дозы выделяется с мочой и лишь 1 % — с желчью. Через 6 ч около 12 % радиоактивности определяется в пищеварительном тракте, а позднее — и в легких.

Всасывание перорально введенного препарата начинается уже из желудка, и через 6 ч оно практически прекращается. При этом препарат выделен из крови и мочи в неизменном виде. Быстрому всасы-

ванию и проникновению в клетки слабо водорастворимого миелобромола способствуют липофильная углеродно-бромистая часть молекулы и гидрофильные группы гидроксила. Они облегчают адсорбцию препарата макромолекулами клеток (белками, нуклеиновыми кислотами, липопротеинами) Поляризующий эффект молекул миелобромола, адсорбированных на липопротеиновых мембранах, нуклеопротеидах или ферментах, может искажать электронную систему макромолекул.

^{82}Br-миелобромол избирательно не накапливается в костном мозге, яичках и даже в опухоли. Высокий уровень радиоактивности определяется в тонком и толстом кишечнике, щитовидной железе, селезенке, печени и желчном пузыре. Радиоактивность асцитической жидкости соответствует радиоактивности крови.

После подкожного введения у животных с опухолями содержание меченого препарата и его метаболитов в тонком кишечнике ниже, чем у здоровых. За 8 ч с мочой выделяется более половины введенной дозы препарата.

Механизм действия. Механизм действия миелобромола окончательно не выяснен, хотя важное значение придается нарушениям синтеза нуклеиновых кислот и белка. Наряду с представлениями об образовании водородных связей между молекулой миелобромола и протеинами имеются данные о возможности присоединения препарата к ферменту или нуклеопротеиду под действием их сильно полярных функциональных групп.

Исследование метаболизма дигалогенгекситолов позволило установить, что под влиянием ферментов эти соединения в организме превращаются в более активную форму — диэпоксипроизводные, обладающие алкилирующими свойствами. А коль скоро миелобромол в организме образует диэпоксипроизводные, то он способен алкилировать нуклеофильные центры биологических субстратов. Однако высказывается мнение, что в случае галогенпроизводных полиспиртов цитостатическая активность определяется в первую очередь физико-химическими свойствами всей молекулы — растворимостью, поляризующим действием. Эти свойства для биологического транспорта более важны, чем способность к алкилированию, а миелобромол способен изменять электронную систему указанных макромолекул вплоть до образования химической связи между ними. Полупериод существования связи CH_2—Br молекулы миелобромола составляет 5—10 ч, т. е. инактивация его функциональных групп происходит в пять раз медленнее, чем классических алкилирующих веществ.

Обнаружена довольно высокая избирательность действия препарата: опухолевые клетки оказались намного более чувствительными к миелобромолу, чем костный мозг. В клетках костного мозга в наибольшей степени угнетается синтез ДНК (по включению ^{14}C-формиата), затем РНК (по включению ^{14}C-уридина) и в наименьшей степени — синтез белков (по включению ^{14}C-лизина). В то же время в опухолевых клетках миелобромол в малых дозах (50 мг/мл) эффективнее подавляет синтез РНК, чем синтез ДНК. В высоких дозах синтез обеих нуклеиновых кислот угнетается в одинаковой мере. Замедление синтеза белка обусловлено не непосредственным его влиянием на белоксинтезирующий аппарат, а является следствием нарушения синтеза ДНК и РНК.

Для проявления цитостатического действия важное значение придается наличию в структуре препарата гидроксилов при C_3 и C_4, которые, как предполагается, под действием их сильно полярных функциональных групп могут образовывать водородные связи с соответствующими структурными элементами, в частности с протеинами фермен-

тами или нуклеопротеидами, изменяя при этом электронную систему макромолекул.

От известных алкилирующих средств миелобромол отличается тем, что реакционноспособная группа молекулы представляет собой органически связанный бром, и в то же время соединение это не может считаться антиметаболитом. Основанием к отнесению миелобромола к соединениям алкилирующего типа действия могут служить данные о наличии у препарата перекрестной резистентности с другими алкилирующими веществами. В то же время опухоль, резистентная к миелобромолу, остается чувствительной к антиметаболитам и алкалоидам. Интересно, что в опухолях, резистентных к алкилатам и к миелобромолу, обнаружен высокий уровень гидролаз, которые, возможно, по единому принципу энзиматического гидролиза галогена детоксицируют препараты.

Существует мнение, что механизм действия миелобромола отличается от алкилсульфолатов и его можно отнести к антиметаболитам, так как не все биологические эффекты, вызываемые им, могут быть объяснены алкилирующим действием. Полагают, что в цитоксической активности миелобромола кроме реакции алкилирования играет роль и поляризующее его действие, а также образование в процессе метаболизма бромистоводородной кислоты, освобождающейся в клетке в процессе гидролиза. Это в свою очередь может привести к временному сдвигу pH в сфере макромолекулярных систем и модификации проницаемости мембран с возможным нарушением функционирования ферментов, следствием чего может быть неправильная комбинация оснований при синтезе нуклеиновой кислоты. Ранние повреждения митохондриального аппарата клетки могут свидетельствовать о немаловажной роли нарушения энергетических процессов в механизме действия миелобромола.

Показания к применению. Селективное миелотоксическое действие миелобромола подтвердилось в клинике. Препарат является высокоэффективным средством лечения хронического миелолейкоза на всех стадиях заболевания, включая миелобластный криз. Способность миелобромола оказывать благоприятное влияние при выраженном обострении заболевания отличает его от миелосана и других цитостатиков. У большинства больных (иногда до 70 %) после проведенного курса химиотерапии наступает полная или частичная клинико-гематологическая ремиссия. Одним из важных качеств препарата является отсутствие у него перекрестной резистентности с другими алкилатами. Даже при устойчивых опухолях после приема миелобромола у больных быстро достигается стойкая клинико-гематологическая ремиссия. При этом возможно восстановление чувствительности к миелосану и другим алкилирующим соединениям. Эффект обычно наступает после окончания химиотерапии, и ремиссии носят длительный характер. В случае необходимости проводят поддерживающие и повторные курсы лечения. Положительные результаты достигаются при эритремии и даже при остром миелобластном лейкозе.

Препарат не эффективен при солидных эпителиальных опухолях и гемобластозах лимфоидного происхождения.

Способ применения и дозы. Применяют миелобромол внутрь в таблетках. В начале курса обычно назначают по 0,25 г (250 мг) препарата в сутки на взрослого больного в течение 3—6 недель до достижения клинических признаков ремиссии. При уменьшении количества лейкоцитов до сублейкемических цифр или в случае быстрого снижения их числа препарат назначают через день или ежедневно в меньшей дозе — 0,125 г (125 мг). Когда число лейкоцитов крови достигает $20 \cdot 10^9$/л и ниже, переходят на поддерживающую терапию, назначая

миелобромол 1—2 раза в неделю или даже раз в 10 дней (в зависимости от состава крови) по 0,125—0,25 г (125 или 250 мг). Средняя курсовая доза препарата 6—7 г, подбирать ее следует индивидуально в зависимости от состояния больного и количества лейкоцитов крови.

Один из вариантов режима применения препарата предусматривает назначение в течение трех дней подряд по 250 мг/м^2 с дальнейшим снижением дозы до 150 мг/м^2.

Побочное действие. Обычно миелобромол хорошо переносится больными. Иногда в процессе лечения наблюдаются расстройства со стороны пищеварительного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея). Наиболее серьезное осложнение — тромбоцитопения, которая чаще опережает возникновение лейкопении. Изредка развиваются лейкопения, гиперпигментация кожи в единичных случаях — легочной фиброз. Препарат угнетает преимущественно гранулоцитопоэз. Для миелобромола характерно возникновение отсроченных осложнений, запаздывание побочных реакций.

Противопоказания. Миелобромол противопоказан при геморрагическом диатезе. Не следует его назначать одновременно с другими препаратами или сочетать с лучевой терапией.

Форма выпуска и хранения. Выпускается препарат в таблетках, содержащих по 0,25 г (250 мг) миелобромола. Хранить его следует в сухом, прохладном месте по списку А.

Rp.: *Myelobromoli* 0,25
D. t. d. № 100 in tabul.
S. По 1 табл. в день после еды.

МИЕЛОСАН — MYELOSANUM

Синонимы: Милеран, Busulfan, Busulfanum, Busulphan, CB-2041, Citosulfan, CT-41,4-Dimettanesulfonyloxybutane, Leukosulfan, Leucosulphan, Mablin, Mielucin, Misulban, Mitostan, Myelcucon, Myeleukon, Myelosan, Myelucin, Myerlan, Mylecytan, Myleran, Mysulban, NSC-750, Sulfabutin.

Миелосан впервые синтезирован в Англии под названием «милеран», ресинтезирован в СССР. Относится к производным метансульфоновой кислоты. Эфиры алкан- и аренсульфоновых кислот, подобно хлорэтиламинам и этилениминам, относятся к алкилирующим соединениям. В мягких физиологических условиях они способны алкилировать жизненно важные нуклеофильные центры биологических субстратов быстро размножающихся тканей злокачественных новообразований, приводя к гибели опухолевых или лейкозных клеток. Миелосан представляет собой 1,4-диметансульфонил-оксибутан:

$$CH_3—SO_2—O—CH_2—(CH_2)_2—CH—O—SO_2—CH_3.$$

Особенность химической структуры этого препарата заключается в том, что свойство биологического алкилирования обусловлено соединением этиловой группы диэтиларилимина с эфирной группой сульфоновой кислоты. У хлорэтиламинов это свойство связано с ди-2-хлорэтиламинной группировкой. Препарат представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворим в спирте, ацетоне, практически нерастворим в воде. За рубежом он применяется под названием «милеран».

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Миелосан довольно токсичен даже при введении его животным в желатиновых капсулах либо в виде взвеси в 3 %-м растворе желатины. После

применения препарата в летальных дозах гибель животных отсрочена и наступает через 2—3 недели на фоне развития резко выраженной лейкопении и умеренной анемии.

Препарат в токсических дозах вызывает гибель животных, как правило, при явлениях общей слабости появлении клонических и тонических судорог, потере массы тела, адинамии, атонии. Сроки гибели и потеря массы зависят от дозы миелосана. Обычно интоксикация развивается постепенно, и животные погибают на 16—18-е сутки после введения препарата.

В токсических дозах миелосан приводит к резко выраженной лейкопении, почти полному исчезновению или резкому уменьшению числа нейтрофильных лейкоцитов с высоким относительным лимфоцитозом. В этих случаях отмечаются также незначительное уменьшение содержания гемоглобина и числа эритроцитов с явлениями анизоцитоза и пойкилоцитоза, гипоплазия костного мозга.

Общетоксическое действие миелосана проявляется в морфологических изменениях ряда органов. В токсических и субтоксических дозах препарат у животных приводит к резкому полнокровию и множественным капиллярным кровоизлияниям в желудке, стенке нижнего отдела тонких кишок и начального отдела толстой кишки с отторжением эпителиальных клеток слизистой оболочки

В костном мозге наступает резкое снижение числа либо полное исчезновение миелоидных клеточных элементов. Селезенка уменьшается в размерах, становится дряблой, количество клеток в пульпе снижается, появляются дегенерированные нейтрофилы, бедные оксидазой. Размеры фолликулов уменьшаются незначительно. В почках, сердце и печени расширяется капиллярная сеть. Печень малокровна, содержит мелкие очажки некрозов, отмечается жировая дистрофия многих клеток. Препарат вызывает отчетливое подавление сперматогенеза — семенники почти вдвое уменьшаются в размерах. Сперматозоиды в большинстве семенных канальцев отсутствуют, а в остальных сохраняются в небольшом количестве. Содержание интерстициальных клеток также уменьшено. Атрофические изменения выявлены в яичниках.

Эти данные свидетельствуют о том что миелосан вызывает наиболее выраженные морфологические изменения в органах с высокой пролиферативной активностью.

Даже в переносимых терапевтических дозах применение миелосана вызывает ряд изменений в организме. У животных наблюдаются снижение массы тела, нестойкая средней тяжести лейкопения, обусловленная преимущественно выраженной нейтропенией и развивающаяся постепенно с 3—5-х до 12—17-суток. Затем также медленно происходит восстановление картины крови (на 35—40-е сутки). Красная кровь существенно не изменяется. Содержание гемоглобина и количество эритроцитов колеблется в физиологических пределах. В некоторых случаях препарат приводит к снижению числа колониеобразующих клеток в селезенке и костном мозге.

Препарат оказывает выраженное противолейкозное действие у животных с миелолейкозом. В высоких дозах он задерживает развитие перевивной миелоидной лейкемии СЛ-1153 и С1498. Хотя полного излечения животных не наступает, тем не менее при этом заметно тормозится выход в периферическую кровь незрелых элементов миелоидного ряда и увеличивается продолжительность жизни животных.

Ингибирующее действие миелосана выявлено также на моделях перевивных солидных опухолей — саркомы 45, саркомы 536, М-1 и Йенсена, карциносаркомы Уокера, остеогенной саркомы, рака печени РС-1, саркомы Крокера мышей, аденокарциномы молочной

железы 855 РС и ЕО-771, лимфосаркомы мышей и карциномы Брауна—Пирс кроликов. Однако в дозах, вызывающих антибластический эффект препарат оказывает общетоксическое действие на организм. К окончанию курса химиотерапии животные обычно истощены малоподвижны, теряют в весе, у некоторых возникает диарея При уменьшении дозы препарат не оказывает противоопухолевого действия.

Саркома М-1 крыс, карцинома Эрлиха и спонтанная аденокарцинома молочной железы не проявили чувствительности к препарату даже при введении его в высоких дозах. У миелосана небольшая широта терапевтического действия.

При многократном применении препарата отмечается значительное снижение фагоцитарной активности поглотительной и переваривающей способности макрофагов.

Механизм действия. Антибластическая и антилейкемическая активность миелосана обусловлена цитостатическим действием. Как и у многих других антилейкозных препаратов, цитостатическое действие миелосана распространяется не только на кроветворные органы, но и на другие митотически активные ткани в частности на ткань половых желез

В механизме действия этого препарата и до настоящего времени остается много неясного. В основе его биологической активности лежит реакция алкилирования, которую связывают со способностью образовывать циклические соединения с амино- или сульфгидрильными (SH) группами белков тиоловыми группами аминокислот, ферментов. Отрыв серы от SH группы представляет основную молекулярную сторону реакции алкилирования. А так как SH группы играют весьма важную роль в основных процессах жизнедеятельности и осуществлении нервно-гуморальной регуляции функций организма и, что особенно важно, ведущую роль в процессах митотического деления и дифференцировки клеток, станут понятными возникающие при воздействии этого препарата биологические эффекты. К тому же многие тиоловые ферменты принимают активное участие в энергетических процессах клетки.

Существует мнение что миелосан образует прочные соединения с органическими молекулами с помощью своих двух активных концевых групп $CH_3O_2SO_2$ Наступающие при этом изменения нуклеопротеидов и ведут к резкому угнетению клеточной пролиферации. Хотя это довольно упрощенное представление о механизме действия миелосана, все же следует признать, что в условиях организма на старте воздействия препарата на тканевые компоненты реакциям алкилирования отводится определенная роль. Конечный же результат действия миелосана на лейкозный процесс и организм зависит от многих других условий и метаболических превращений.

Решающее значение алкилирования в системе биотрансформации миелосана рядом исследователей поставлено под сомнение. Объясняют они это тем, что непосредственный контакт и реакция препарата с тканевыми компонентами является начальной и кратковременной стадией действия его на организм. Последующая реакция организма на изменения в обмене веществ в результате биохимических превращений препарата является не менее важным, а, возможно, решающим фактором в его лечебном воздействии.

Активным началом миелосана признается метилсульфоновая кислота.

В клинике показано, что у больных миелолейкозом в процессе успешной миелосанатерапии не только уменьшается число циркулирующих в крови молодых форм лейкоцитов крови, но и отмечается усиление интенсивности дыхания лейкоцитов.

Это объясняется тем, что миелосан вызывает торможение митоти-

ческого деления лейкозных клеток, и как следствие — приводит к угнетению образования ДНК гранулоцитов, так как в отсутствие клеточного делеиия новая ДНК не образуется.

Сущность антилейкозного действия препарата объясняется временным депрессивным влиянием его на пролиферацию клеток миелоидного ряда костного мозга и на развитие лейкемнческих инфильтратои в селезенке и печени. Выделяется миелосан преимущественно почками причем до 90 % введенной дозы экстрагируется в виде метаболита.

Показаиия к применению. Миелосан — высокоэффективный антилейкемический препарат. Наилучший терапевтический эффект получен при лейкемической формс хронического миелолейкоза, а также при эритремин.

Непосредственный лечебный эффект препарата выражается и улучшении субъективного состояния, уменьшении гепато- и спленомегалии, снижении общего количества лейкоцитов вплоть до нормальных цифр, нормализации клеточного состава крови с полным исчезновением в отдельных случаях незрелых форм лейкоцитов увеличенни содержания гемоглобина и числа эритроцитов, а также в купировании других симптомов болезни. Благоприятный эффект лечения отмечается в большом проценте случаев (до 90 %). Некоторые больные после миелосанотерапии становятся практически здоровыми и на многие месяцы, а иногда даже и годы возвращаются к труду Миелосан не обладает перекрестной резистентностью и проявляет иысокую эффективность даже при формах, резистеитных к другим противоопухолевым препаратам и лучевой терапии.

Высокая тропность препарата к миелоидной ткани определяет его хороший лечебный эффект при хроническом миелолейкозе. При других гемобластозах миелосан не оказыиает терапевтического действия. Клиницисты считают, что по эффективности миелосан не уступает лучевой терапии и радиоактивному фосфору и превосходит другие цитостатики. Простота примеиения, хорошая переносимость и высокая эффективность даже при наличии рентгеноустойчивости во многих случаях позволяют отдавать ему предпочтение.

При лечении больных миелосаном изменения в миелограмме сводятся к уменьшению количества незрелых и в меньшей степеии зрелых гранулоцитов и активации эритронормобластического ростка. Препарат обладает отсроченным цитопеническим действием т. е. содержание лейкоцитов гранулоцитарного ряда продолжает снижаться в течение трех-четырех недель, а то и нескольких месяцев после окончания введения больным препарата, что обусловлено, по-видимому, его кумулирующим свойством. В то же время миелосан не приводит к ослаблению гиперплазии недифференцированных клеток, о чем свидетельствует отсутствие эффекта при остром и подостром миелобластном лейкозе.

Длительность ремиссий неодииакова — от короткой (4—6 месяцев) до одного года и более. Поэтому после основиого курса лечения для продления ремиссии рекомеидуют проводить поддерживающие курсы химиотерапии.

В результате длительиого лечеиия у некоторых больных вырабатывается устойчивость к препарату. Одиако известио немало случаев применения миелосаиа в течение многих месяцев и даже лет без признаков привыкаиия к нему.

При эритремии миелосан оказывает хороший лечебный эффект у большого числа больиых (до 80 %).

Способ применения и дозы. В клинике миелосан применяется внутрь в таблетках. При хроническом миелолейкозе, сопровождающем-

ся умеренной спленомегалией и увеличением числа лейкоцитов до 200 · 10^9/л, препарат применяют дробными дозами и длительно по 4—6 мг в 2—3 приема ежедневно до снижения количества лейкоцитов до 10 · 10^9/л. Затем лечение прекращают, пока количество лейкоцитов не достигнет 50 · 10^9/л, после чего возобновляется прием препарата по прежней схеме. В случае высокого лейкоцитоза (свыше 200 · 10^9/л) и выраженной сплено- и гепатомегалии суточная доза препарата повышается до 8—10 мг в сутки в 2—3 приема. После снижения числа лейкоцитов крови до 40—50 · 10^9/л дозу препарата снижают до 2—4 мг.

Непрерывный режим длительного лечения больных предусматривает ежедневный прием миелосана по 4—6 мг до снижения числа лейкоцитов крови до 10—20 · 10^9/л, после чего проводится поддерживающий курс терапии и препарат назначают по 2 мг в день для поддержания уровня лейкоцитов.

Побочное действие. В рекомендованных дозах препарат обычно переносится хорошо и не вызывает у больных выраженных побочных явлений. При повышенной чувствительности больного к препарату или передозировке может отмечаться угнетение кроветворения, которое проявляется в виде гранулоцитопении, тромбоцитопении и анемии. Иногда возникают геморрагии. Лейкопении чаще бывают отсроченными и довольно стойкими, возникают через 7—10 дней после начала химиотерапии и продолжаются нередко на протяжении 2 недель после окончания лечения.

У больных в пожилом возрасте миелосан иногда вызывает небольшое головокружение и головные боли, изредка — боли в области сердца, диспептические расстройства. Перерыв в приеме миелосана на несколько дней обычно устраняет эти явления.

При длительном приеме миелосана иногда возникают гормональные нарушения, проявляющиеся в виде гиперпигментации кожи, временной аменорее у женщин, гинекомастии, азоспермии, понижения потенции у мужчин, дисплазии слизистых оболочек гипофункции надпочечников. Очень редко встречаются случаи легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и нарастанием одышки.

Противопоказания. Применение миелосана противопоказано при острых лейкозах, обострениях хронического миелолейкоза, протекающих по типу острого лейкоза, алейкемических и сублейкемических формах хронического лейкоза, а также при выраженной тромбоцитопении.

Форма выпуска и хранение. Миелосан выпускается в таблетках по 0,002 г (2 мг). В упаковке 50 таблеток. Сохраняют препарат в прохладном защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Myelosani 0,002
D. t. d. № 50 in tabul.
S. По 1—2 таблетки 3 раза в день.

МИТОЛАКТОЛ — MITOLACTOLUM

Синонимы: ДБД, дибромдульцит, дибромдульцитол, элобромол, ДВД, Dibromodulcitol, Dibromogalacticol, Elobromol, Mitolactol, NSC-104800.

Митолактол представляет собой стереоизомер миелобромола и относится к дигалогенпроизводным полиспиртов. Отличается от миелобромола лишь положением гидроксильных групп в цепи. Несмотря на

столь незначительные различия в структуре препаратов, по некоторым фармакологическим характеристикам и биологическому действию митолактол выгодно отличается от миелобромола.

Препарат относится к алкилирующим соединениям, в которых в качестве носителя алкилирующих групп используются сахарные спирты. По химической структуре митолактол является 1,6-дибром-1,6-дидезокси-дульцитолом, или $C_4H_2O_4Br_2$:

$$
\begin{array}{c}
CH_2Br \\
| \\
H{-}C{-}OH \\
| \\
HO{-}C{-}H \\
| \\
HO{-}C{-}H \\
| \\
H{-}C{-}OH \\
| \\
CH_2Br.
\end{array}
$$

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Митолактол относится к числу соединений средней степени токсичности. Имеются различия в видовой чувствительности к препарату: наиболее чувствительны кролики; крысы более чем вдвое чувствительнее мышей. При развитии интоксикации после введения препарата в летальных дозах у животных развиваются адинамия, значительное похудание, анорексия, диарея. В дальнейшем развивается прогрессирующая лейкопения, в итоге приводящая животных к гибели. Особенно резко выражено миелодепрессивное действие препарата, хотя содержание лимфоцитов также уменьшается. Число гранулоцитов снижается обычно резко в течение первых суток, и столь же быстро (через 4—5 сут) начинается его восстановление. Абсолютное количество лимфоцитов уменьшается постепенно и не столь значительно, а восстановление происходит медленнее. Изменения периферической крови сопровождаются гипоплазией и даже аплазией костного мозга. Кумулятивное действие препарата выражено слабо.

Митолактол — препарат с широким спектром антибластического действия. Наиболее чувствительна к нему карциносаркома Уокера — препарат вызывает торможение ее роста на 97—99 % при подкожной и внутримышечной перевивке опухоли, и на 150 % увеличивается продолжительность жизни крыс при внутривенной перевивке опухоли. В такой же мере чувствительны к препарату карцинома Герена (98 % торможения роста опухоли) и рабдомиосаркома (93 %). Хороший эффект получен при саркоме Йошида — 89—96 % торможения роста при подкожной перевивке опухоли и 100 % излечения асцитного его варианта со значительным увеличением продолжительности жизни. Отчетливую активность проявляет препарат у крыс с индуцированным ДМБА миелоидным лейкозом (асцитная форма). При этом продолжительность жизни животных увеличивается на 86 % Значительный эффект получен также при таких химиорезистентных моделях опухолей, как асцитная опухоль Эрлиха и саркома Крокера мышей. При карциноме Эрлиха препарат почти полностью задерживает развитие асцита и приводит к увеличению продолжительности жизни животных на 80—90 %. При асцитной форме саркомы 180 развитие опухоли тормозится на 75—95 %. Выраженное ингибирующее действие оказывает митолактол при меланоме Гардинга — Пасси (67 % торможения роста) и лимфолейкозе L-1210. Препарат задерживает развитие опу-

холевого процесса у кроликов с внутривенно перевитой карциномой Брауна — Пирс.

Цитотоксическое действие оказывает митолактол и в культуре клеток Hela, степень которого зависит от времени контакта препарата с опухолевыми клетками. После 24-часового контакта появляется лишь 0 2 % неправильных митозов и 5,2 % многоядерных гигантских клеток. После 96-часового контакта правильные митозы почти полностью исчезают. Количество неправильных митозов увеличивается до 11,5 %, а содержание многоядерных клеток — до 13,6 %. При этом процент митотически делящихся клеток уменьшается постепенно, увеличивается число клеток, находящихся в интерфазе, они превращаются в одно- и многоядерные гигантские клетки с увеличенным содержанием ДНК. Большинство сохранившихся митозов патологические.

Слабое антибластическое действие выявлено у мышей с лимфолейкозом NK/Ly, при спонтанной саркоме мышей линии BALB/c, индуцированном раке кожи МСН Не получено эффекта при лейкозе АКР, спонтанном лимфолейкозе, спонтанной и индуцированной карциноме молочной железы.

Препарат характеризуется большой широтой терапевтического действия — отчетливый эффект он проявляет в широком диапазоне доз — от 25 до 400 мг/кг. Одним из достоинств препарата является его высокий химиотерапевтический индекс, равный 12.

Митолактол оказывает миелодепрессивное действие и при введении в терапевтических дозах, однако уменьшение числа гранулоцитов незначительное и кратковременное В отличие от миелобромола он не обладает столь сильным кумулятивным действием на миелопоэз. После кратковременного повышения содержания гранулоцитов на 20—25 % снижение их числа на 40—50 % происходит уже через сутки после введения препарата в дозе, равной 0,2 LD_{50}. В последующие четыре дня происходит их быстрое восстановление. Лимфобластическое действие препарата выражено незначительно. Уменьшение содержания лимфоцитов крови происходит медленно, постепенно и выражено нерезко (на 25—30 %), а восстановление происходит лишь через 5—6 недель.

В отличие от миелобромола митолактол не обладает столь сильным кумулятивным действием на миелопоэз. В то же время токсическая кумуляция довольно высока и при введении препарата с интервалом 5 дней она составляет 62 %, что может приводить к отсроченным и неожиданным побочным биологическим эффектам.

Препарат не угнетает сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, функцию печени, почек, легких. Нарушение деятельности органов и систем происходит лишь в дозах, значительно превышающих терапевтические.

Фармакокинетика и метаболизм. Важное значение в метаболизме и путях распределения, выведения и возникновения биологических эффектов принадлежит физиологической диспозиции и способу введения препарата в организм. С помощью меченного по ^{82}Br и ^{14}C препарата показано, что период полураспада фрагмента C—Br в молекуле митолактола составляет 5—10 ч. Через 6 ч около 30 % введенной внутривенно радиоактивной метки обнаруживается в межклеточном пространстве, а 40—60 % меченого препарата и его радиоактивных метаболитов, содержащих группу C-Br, выделяются с мочой и лишь 1 % секретируется в желчь. В то же время около 12 % радиоактивности из кровеносного русла поступает в пищеварительный тракт и лишь следы определяются в выдыхаемом воздухе.

После перорального применения митолактола он хорошо всасывается из пищеварительного тракта ... особенности химической структуры мо-

лекулы позволяют ему проникать как через гидрофобный, так и через липофобный барьер. Хорошая растворимость в воде обусловлена наличием в структуре ОН групп, а проникновение через липопротеиновые мембраны обеспечивают фрагменты молекулы, содержащие группу CH_2—Br.

Различия в резорбции митолактола при разных путях его введения заключаются в том, что при пероральном применении препарат циркулирует из пищеварительного тракта, главным образом, через портальную вену и печень, а затем либо поступает в ткани, либо экскретируется с мочой.

При внутривенном введении митолактол и продукты его биотрансформации минуют портальную циркуляцию. Пока еще неясно, в какой мере ответственны за образование метаболитов печень или пищеварительный тракт. Различия в резорбции можно объяснить наличием большого числа метаболитов, содержащих связь С—Br как в моче, так и в плазме после перорального применения. Транспортные характеристики, по-видимому, определяются особенностями биологического действия митолактола, поскольку в течение 5—10 ч циркуляции фрагменты молекулы со связью С—Br циркулируют среди других продуктов биотрансформации. Предполагается, что столь необычная стабильность функциональных групп препарата и его физико-химические свойства определяют биологический транспорт и могут активизировать абсорбцию его белками или другими макромолекулами клетки для проявления цитотоксического эффекта.

Механизм действия. На культуре клеток китайского хомяка показано, что митолактол в небольших дозах более чем вдвое удлиняет клеточный цикл, особенно фазу S и приводит к значительному угнетению синтеза ДНК. В основном это обусловлено удлинением фазы S.

При высоких дозах препарата продолжительность фазы G_2 не изменяется, а синтез ДНК замедляется. При исследовании хромосом на синхронизированных культурах наиболее чувствительными к митолактолу оказались фазы S и G_1.

В механизме антибластического и общего биологического действия митолактола важное значение придается его алкилирующим свойствам с двойной функцией. Предпосылкой реакции алкилирования является разрыв связи С—Br в молекуле.

Показания к применению. В клинике митолактол проявил себя эффективным противоопухолевым средством при приеме внутрь. Рекомендован для лечения плоскоклеточного рака, прежде всего полости рта и верхних дыхательных путей. Высокая эффективность препарата обнаружена при злокачественных неходжкинских лимфомах. В отдельных случаях положительный эффект можно получить при раке бронхов и шейки матки, а также в случае локализованной кожной формы рака молочной железы. Клиническая и гематологическая ремиссии достигаются при хроническом миелолейкозе и эритремии. Препарат проявляет активность как при моно-, так и при комбинированной химиотерапии. Лучшие результаты получали при полихимиотерапии злокачественных лимфом по схеме ДОПП (митолактол в сочетании с винкристином, натуланом и преднизолоном). Ценно, что митолактол может быть использован в качестве индукционной терапии для преодоления резистентности к другим видам лекарственного лечения.

Способ применения и дозы. Препарат применяют у больных в двух режимах. При непрерывном лечении рекомендуется суточная доза 3—5 мг/кг, т. е. в среднем по 150—250 мг на взрослого больного. На курс лечения необходимо не менее 5 г митолактола. Прием препарата ежедневный на протяжении 3—6 недель. При ударной терапии разовая

доза составляет 8—10 мг/кг при ежедневном введении в течение 5 дней.

На курс следует назначать не более 5—6 г митолактола. При хорошей переносимости курс лечения препаратом можно повторять несколько раз с перерывом 4—6 недель

Предложен еще один режим ударной терапии: препарат применяют в высокой дозе по 0,4—0,5 г (400—500 мг) один раз в 5 дней до достижения общей суммарной дозы 5—6 г. При этом повышается число полных ремиссий, в то же время лечение не сопровождается усилением побочных явлений.

Побочное действие. Лечение митолактолом больные в большинстве случаев переносят хорошо. У некоторых больных в период приема препарата может наблюдаться умеренно выраженное угнетение кроветворения, затрагивающее преимущественно гранулоцитопоэз и в меньшей мере — тромбоцитопоэз. Иногда при повышенной чувствительности к препарату или передозировке могут возникать слабая тошнота, рвота, потеря аппетита, незначительная диарея. Эти нарушения обычно несущественны и проходят самопроизвольно. Изредка у больных появляются аллергические реакции, алопеция. Преимуществом препарата является его слабое иммунодепрессивное действие.

Противопоказания. Не рекомендуется применять препарат больным с выраженной миелодепрессией, заболеваниями печени, почек и беременным женщинам.

Форма выпуска и хранение. Митолактол выпускается в таблетках, содержащих по 0,05 г или 0,25 г препарата, упакованных во флаконы из темного стекла по 50 или 500 шт. (в дозе 50 мг) и по 20 или 200 шт. (в дозе по 250 мг). Хранить его следует в прохладном, защищенном от света месте по списку Б.

Rp.: Mitolactoli 0,05
D. t. d. № 500 in tabul.
S. По 2—3 таблетки в день после еды.

Rp.: Mitolactoli 0,25
D. t. d. № 200 in tabul.
S. По 2 таблетки в день после еды.

МИТРАМИЦИН — MITHRAMUCINUM

Синонимы: Mitracin, Mithramycin, NSC-24559.

Митрамицин относится к антибиотикам группы ауреоловой кислоты. По химической структуре он очень близок оливомицину и хромомицину A_3 (тойомицину). Митрамицин содержит идентичный хромомицину хромофор (митрамицинон и хромомицинон) и различные сахарные остатки. В то же время хромофор митрамицин отличен от такового оливомицина — в молекуле митрамицинона имеется метильная группа в 7-м положении, которая отсутствует в хромофоре оливомицина — оливине Различия в строении агликона и моносахаридных звеньев углеводной цепи по-видимому, привели к усилению побочных эффектов препарата.

Митрамицин получен из актиномицетов Streptomyces plicatus (В США) и Streptomyces atroolivaceus (в СССР).

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. После введения антибиотика в высоких и летальных дозах у собак возникают разнообразные проявления токсичности со стороны ряда органов и систем организма: пищеварительного тракта, кроветворной системы, минерального и водного обменов, сосудистой системы и особенно свертывающей системы крови. При этом у животных наблюдаются потеря

аппетита, рвота, гипохлоремия, выраженная тромбоцитопения, кровавый понос. Угнетение гемопоэза проявляется прежде всего в избирательном действии на тромбоцитопоэз. Развитие тромбоцитопении обычно опережает развитие умеренной лейкопении и нередко сопровождается геморрагическим синдромом. Однако последний не всегда обусловлен снижением числа тромбоцитов крови, так как антибиотик действует на ряд других коагуляционных факторов. Существует мнение, что вызываемые митрамицином коагулопатии обусловлены непосредственным токсическим влиянием на систему и механизмы свертывания крови, которые и проявляются в виде геморрагического

Митрамицин

синдрома. В результате наблюдаются резкое увеличение времени кровотечения и свертывания крови, слабая ретракция кровяного сгустка, снижение уровня протромбина, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови. Это коагулопатическое действие митрамицина уникально, так как не наблюдается ни у одного из цитостатических препаратов. Вместе с тем оно сопряжено с крайне неблагоприятным сочетанием влияния антибиотика сразу на многие органы и системы организма, участвующие в процессе поддержания нормального коагуляционного гомеостаза. Обладая миелодепрессивными свойствами, антибиотик одновременно приводит не только к уменьшению содержания тромбоцитов в крови, но и к ослаблению их функции. Возникающая при этом гипокальциемия (в результате задержки высвобождения кальция из костей) усугубляет процессы свертывания крови. Это не всегда проявляется в процессе проводимой химиотерапии. Описаны случаи отсроченных коагулопатий, наблюдаемых через 2—3 недели после окончания лечения и протекающих с геморрагическим синдромом, в том числе желудочно-кишечным кровотечением, не всегда сопровождающимся тромбоцитопенией и гипокальциемией. На вскрытии у животных обнаруживаются многочисленные геморрагии и отеки, выпот в плевральную полость и перикард, генерализованный некроз лимфоидной ткани.

Антибиотик оказывает слабое иммунодепрессивное действие и не угнетает антителообразование. Его гепатотоксическое действие выражено незначительно, непосредственного влияния на функциональное состояние почек он не оказывает. Возникающие со стороны почек нарушения опосредованы и обусловлены развивающейся коагулопатией, повреждением сосудистой стенки и изменением обмена кальция.

Цитотоксическое действие антибиотика проявляется не только в отношении опухолевой ткани, но и в подавлении роста грамположительных бактерий.

Фармакокинетика и метаболизм. Митрамицин циркулирует в крови животных довольно длительно. Даже после внутривенного введения он обнаруживается в сыворотке крови в течение 1 ч, после чего концентрируется в ряде органов. Наибольшее содержание антибиотика отмечается в печени и почках, в небольшом количестве он попадает даже в ткань мозга, где определяется на протяжении длительного времени. Выводится препарат с мочой — основное количество выделяется в течение 30 мин.

После введения меченого антибиотика человеку максимальная радиоактивность в спинномозговой жидкости сохраняется на протяжении 4—6 ч. Выведение его из организма происходит быстро. За 4 ч выводится около 70 % радиоактивности, а в течение суток практически весь препарат выходит с мочой.

Механизм действия. Митрамицин, как и оливомицин и хромомицин, является ингибитором синтеза нуклеиновых кислот, в частности он подавляет реакции полимеризации в результате прямого воздействия на ДНК-матрицу. А ингибиторы матричных функций ДНК, если только они не могут четко различать определенные нуклеотидные последовательности, должны подавлять жизнеспособность любых, в том числе и опухолевых, клеток, в которые проникают.

В различных клетках препарат избирательно подавляет синтез РНК. Но в отличие от бактериальных клеток, где блокирование синтеза РНК приводит к быстрой остановке синтеза белков, в клетках животных даже значительное подавление синтеза РНК долго не сопровождается снижением синтеза белков.

При попадании в клетку (in vivo и in vitro) митрамицин прочно связывается с ДНК, образуя комплексы, в результате чего нарушается ее матричная активность, что определяет все последующие биологические эффекты. Для образования комплексов необходимо наличие ионов двухвалентных металлов, особенно ионов магния, которые понижают плавучую плотность ДНК, не влияя на ее вязкость, температуру плавления и коэффициент седиментации. В связь с ДНК вступает не сам антибиотик, а его комплекс с металлом. Митрамицин не вызывает раскручивания суперспирали замкнутой кольцевой ДНК, а специфичен к остаткам гуанина двутяжевой ДНК и не взаимодействует с РНК и свободными мононуклеотидами.

В условиях in vitro антибиотик подавляет активность ДНК-зависимых РНК- и ДНК-полимераз, причем активность РНК-полимеразы — за счет образования устойчивых блоков на пути продвижения фермента вдоль цепи матрицы.

В механизме действия препарата важную роль играют сахарные остатки, так как их отщепление приводит к снижению противоопухолевой активности. На сходство механизма действия митрамицина с антибиотиками этой группы указывает также перекрестная устойчивость к ним опухолевых клеток и бактерий.

Показания к применению. Митрамицин эффективен при эмбриональном раке яичка и других опухолях смешанного строения (хорионэпителиома, семинома). Особенно высокая эффективность отмечена

у больных с эмбриональным раком даже в случае наличия метастазов. Продолжительность ремиссии от 8 до 25 месяцев, в отдельных случаях было достигнуто излечение. Имеются сведения об эффективности препарата при опухолях мозга. В связи с высокой токсичностью антибиотика и наличием более эффективных средств лечения в последнее время митрамицин применяется главным образом при резистентных к платиновым схемам формах опухолей яичка.

Способность антибиотика вызывать снижение кальция используют при лечении гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Способ применения и дозы. Препарат вводят внутривенно в суточной дозе 25—50 мкг/кг через день (взрослому человеку по 1500—3500 мкг). Курсовая доза 6000—25000 мкг (4—8 инъекций). Иногда применяют и более интенсивный режим — препарат вводят ежедневно внутривенно, капельно в дозе 25 мкг/кг на протяжении 8—10 дней. Однако при этом токсические явления возникают чаще и выражены более резко. Лечение митрамицином следует проводить при ежедневном контроле за содержанием тромбоцитов крови, времени ее свертывания, а также следует периодически проверять состояние печени, почек и электролитов крови. Повторные курсы можно проводить не ранее чем через 4—8 недель.

Побочное действие. Одним из наиболее серьезных проявлений побочного действия митрамицина является геморрагический диатез, сопровождаемый чаще тромбоцитопенией (иногда протекающий и без снижения числа тромбоцитов крови), а также увеличением протромбинового времени и гипокальциемией. Лейкопения и анемия выражены умеренно. Часто наблюдается диспептический синдром — тошнота, рвота анорексия, реже — нерезко выраженная гепатотоксичность и увеличение остаточного азота крови, повышение температуры, появление сыпи, при попадании препарата под кожу — местно-раздражающее действие.

Противопоказания. Применение митрамицина противопоказано при тромбоцитопении, нарушении свертывающей системы крови, тяжелых сопутствующих заболеваниях печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Митрамицин выпускают в стерильных флаконах, содержащих по 2,5 мг препарата. Сохраняют его в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Mithramycini 0,0025
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций

НАТУЛАН — NATULANUM

Синонимы: прокарбазин, Ibenzmethylzin, Ibenzmethylmydrazine, Matulane, Methylhydrazine, MIH, Natulan, Natulanar, Natulane, Natulaner, NSC-77213, Procarbasinum, Procarbazine, RO₄-6467.

$$CH_3-NH-NH-CH_2-C_6H_4-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-NH-\underset{}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{CH}}}-CH_3 \cdot HCl$$

Натулан

Поиски антибластических веществ среди многочисленных производных гидразина показали, что активностью обладают лишь соеди-

нения, содержащие у одного из атомов азота метильную группу. Наиболее активным из них оказался натулан. По химической структуре он представляет собой гидрохлорид п-(N' метил — гидразинометил)-N-изопропилбензамид. Это белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, но нестойкий в водных растворах. Препарат выпускается в Швейцарии.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. При пероральном применении натулан оказался относительно малотоксичным. Так, для обезьян максимально переносимая доза его при приеме внутрь составляет 150 мг/м^2, тогда как у человека терапевтическая доза — 100 мг/м^2. В картине интоксикации после введения летальной дозы препарата животным преобладают симптомы поражения нервной системы. Токсические эффекты, вызываемые препаратом у животных в дозах, превышающих МПД, мало чем отличаются от реакций, вызываемых алкилирующими веществами. Прежде всего натулан проявляет гематотоксичность — у животных возникают лейко- и незначительная тромбоцитопения, угнетаются миело- и лимфопоэз. Отмечается также снижение числа колониеобразующих стволовых клеток селезенки, причем число дремлющих элементов остается без существенных изменений, а содержание пролиферирующих клеток после введения препарата в LD_{10} уменьшается на 99 %. Эта депрессия носит пролонгированный характер.

Обнаружено, что в суспензии клеток крови человека натулан в значительной мере тормозит электрофоретическую подвижность лимфоцитов (на 30 %), эритроцитов (на 20) и тромбоцитов (на 10 %). Особенностью натулана является отсроченное действие на гемопоэз, т. е. изменения в периферической крови и в костном мозге могут возникать через 7—14 сут после завершения курса введения препарата.

Натулан оказывает выраженное иммунодепрессивное действие в результате подавления образования «иммуногенной» РНК и предшественников антителопродуцирующих клеток.

Тропность препарата к лимфоидной системе приводит к ингибированию содержания лимфоидных элементов не только в кроветворных органах, но и в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и яичках животных. В лимфоцитах крови и селезенки после введения препарата в токсических дозах обнаруживается большое количество хромосомных аберраций. Снижаются также число макрофагов и фагоцитарная активность.

Препарат может оказывать повреждающее действие на печень. При этом подавляется ее функциональная активность, снижается активность трансаминаз. Натулан выступает также ингибитором активности моноаминооксидаз.

В высоких дозах препарат нарушает сперматогенез, проявляет выраженные мутагенные свойства, а при длительном применении у животных может оказывать даже канцерогенное действие.

Противоопухолевая активность натулана обнаружена на различных моделях опухолей и в культурах опухолевых клеток животных и человека. Препарат тормозит рост карциносаркомы Уокера и саркомы Крокера, солидной карциномы Эрлиха и задерживает развитие асцитного варианта этой опухоли, приводит к увеличению продолжительности жизни животных с саркомой Йошида (асцитный и солидный варианты), карциномой легких Мадисон 109, а также с миелоидной лейкемией.

Под действием препарата задерживается метастазирование карциномы легких Льюис и карциносаркомы Уокера, перевитой в мозг. Высокий эффект проявил натулан при эпендимобластоме мышей, а также при внутримозговом варианте лейкоза L1210.

Цитостатическое действие препарата подтверждено также в культуре опухолевых клеток животных и человека, иапример рака молочной железы, рака яичника, рака легких и др.

Аитибластический эффект в значительной мере зависит от дозы препарата. В эксперименте показано, что натулан может проникать через гематоэнцефалический барьер, что в определенной мере объясняет чувствительиость к нему опухолей, локализованных в мозговой ткани.

Фармакокинетика и метаболизм. Особенностью натулана при его пероральном применении является быстрое всасывание из пнщеварительного тракта и способность проникать через гематоэнцефалический барьер. После всасывания препарат попадает в кровеносное русло и недолго циркулирует в крови. Повышенная его концентрация обиаруживается в почках и печени. Плазменный период полураспада составляет 10 мин. Неизмененный препарат и продукты его метаболизма в течение суток выделяются с мочой (до 70 %).

Биотрансформация натулана происходит в печени с помощью микросомальных фракций оксидаз. Один из продуктов расщепления — ион метилдиазония — действует как алкилирующее соединение. Отдельиые метаболиты натулана способны окислять нуклеиновые кислоты, тормозить трансметилирование.

Механизм действия. На механизм действия натулана имеется несколько точек зрения. Его цитостатический эффект связывают с повреждающим влиянием на ДНК и РНК. Установлено, что этот препарат, как и другие производные метилгидразнна, приводит к разрушеиию кольца урацила в цепи РНК, что вызывает «выпадение» урацила.

В водных растворах натулан окисляется молекулярным кислородом с образованием азопроизводного и перекиси водорода. Азопроизводное неферментативным путем превращается в метилдиазоний, способный алкилировать нуклеофильные центры биомакромолекул.

Предполагают также, что препарат накапливается в опухолевых клетках и в результате самоокисления приводит к внутриклеточному образованию перекнсных и гидрокисных радикалов, другими словами, свободных радикалов, что по сути имитирует эффект ионизирующей радиации. Препарат фазонеспецифичен.

Показания к применению. Натулан — довольно эффективное средство для лечения прежде всего лимфограиулематоза. Даже при генерализованных формах заболевания, а также висцеральиом поражении легких, печени полная или частичнан ремиссия продолжительностью в среднем 3—4, а иногда и 18 месяцев может быть достигнута у 75 % больиых. В период химиотерапии препаратом у пациентов быстро исчезают общие болезнеиные симптомы (лихорадка, потливость, кожный зуд), замедляется СОЭ, снижаетси содержаиие в крови α- и β-глобулинов. К концу курса лечения заметно умеиьшаются в размерах увеличенные лимфоузлы, печень и селезеика.

Препарат с успехом применяется также у больных с иеходжкинскими лимфомами, при мелкоклеточном раке легкого и опухолях головного мозга. При неходжкинских лимфомах и глиобластомах мозга объективный эффект может быть достигнут у 50 % больиых, а при медуллобластомах у детей — даже в 75 % случаев.

Достоинством иатулана является отсутствие перекрестной устойчивости с препаратами алкилирующего типа действия, что дает возможность примеиять его при опухолях, резистентиых к другим цитостатикам и лучевой терапии.

Препарат входит в различные схемы полихимиотерапии лимфогранулематоза, в частности в широко применяемые схемы МОПП (эм-

бихии, винкристин, натулан и преднизолон) или СОРР (цифлофосфан, винкристин, натулан, преднизолон).

Способ применения и дозы. Натулан назначают больным перорально в виде капсул. Суточная доза препарата составляет 100—200 мг/м². Лечение начинают обычно с небольшой дозы — 100 мг/м², постепенно в течение недели повышая ее до 150—200 мг/м². Применяют его ежедневно на протяженни трех недель, после чего уменьшают дозу до 50—100 мг/м² Препарат дают в несколько приемов в день. Общая курсовая доза препарата 5—8 г, а при хорошей переносимости и отсутствии токсических проявлений она может быть увеличена.

При недостаточности функции печени н почек у больных дозу натулана уменьшают. Не рекомендуется сочетать прием препарата с нейролептиками и другими психотропными средствами. Натулан можно включать в различные схемы комбинированной химиотерапии с другнмн цитостатическими препаратамн.

Побочное действие. У больных в процессе лечения чаще всего наблюдается диспепсический синдром. Тошнота и рвота обычно выражены нерезко, у отдельных больных возникают диарея и умеренный стоматит. Миелодепрессия, чаще отсроченная, появляется либо к концу лечения, либо даже после его окончании. У больных отмечаются лейко- и тромбоцитопения, а иногда и анемия. Препарат вызывает выраженную нейротоксичность: сонливость, депрессивное или возбужденное состояние. Иногда появляются парестезии, мышечные боли, артралгии, изредка могут возникать судороги. Неврологические симптомы могут усиливаться при одновременном применении препарата со снотворными, антидепрессантамн, приемом алкоголя. Иногда наблюдаются аллергические дерматиты, гиперпигментация кожи, алопеция.

Обнаружено что после применения лечебных доз натулана у больных быстро устанавливается равновесие между содержанием препарата в плазме крови и спинномозговой жидкости. Умеренные и обратимые нарушения функции печени и почек возникают редко.

Противопоказания. Применение натулана недопустимо при беременности. Противопоказанием служат также лейко- и тромбоцитопения любой этиологии, тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек, а также лабильность нервной системы у больных.

Форма выпуска и хранение. Выпускается натулан в капсулах, содержащих по 0,05 г (50 мг) препарата. Хранят в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Natulani 0,05
D. t. d. № 50 in capsulae gelatinosae.
S. Для перорального применения.

НИТРОЗОМЕТИЛМОЧЕВИНА — NITROSOMETHYLUREA

Синонимы: метилнитрозомочевина, НММ.

Нитрозоалкилмочевины, к классу которых принадлежит нитрозометилмочевина, представляют собой производные мочевины, содержащие заместители при одном или двух атомах азота и нитрозогруппу при одном из них. Интерес к этим соединениям за последние годы вызван тем, что они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, активны в отношении ряда солидных опухолей, не обладают перекрестной резистентностью с классическими алкилирующими веществами, а также отличны по молекулярному механизму действию.

Нитрозометилмочевина (НММ) относится к монозамещенным нитрозоалкилмочевинам и по химической структуре представляет собой N-нитрозо-N-метилмочевину:

$$CH_3-\underset{NO}{\underset{|}{N}}-\underset{O}{\underset{||}{C}}-NH_2.$$

Отличительная особенность НММ, как и других соединений этой группы, заключается в том, что наряду с алкилирующим действием они обладают и карбамоилирующими свойствами.

НММ — низкоплавкое кристаллическое соединение кремовато-белого цвета термически нестабильное, плавится с разложением. Центральной группировкой НММ является остаток нитрозированной мочевины, который, несмотря на определенную полярность и способность образовывать водородные связи недостаточно гидрофилен для растворимости в воде. НММ плохо растворима в воде (до 2 %), слабо растворима в спирте, растворима в ацетоне, диметилсульфоксиде и диметилформамиде.

Препарат является реакционноспособным, но нестабильным соединением. Нестойки и водные растворы НММ, в которых вещество сохраняется без разложения лишь в течение 20—30 мин.

Препарат ресинтезирован в СССР и предложен в качестве противоопухолевого средства Институтом химической физики АН СССР.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Токсичность НММ изменяется в зависимости от способа ее введения. Препарат более токсичен при внутривенном и внутрибрюшинном, чем при подкожном и пероральном применении.

У препарата отчетливо выражено кумулирующее действие, особенно при внутрибрюшинном и внутривенном введении (индекс кумуляции равен 100 %), и в меньшей степени — при подкожном и пероральном применении, когда его токсическое действие почти полностью обратимо (индекс кумуляции составляет 25 %).

В картине интоксикации НММ характерным являются поздние сроки гибели животных — в основном на 7—15-е сутки, а после введения препарата в сублетальных дозах интоксикация может проявляться в течение 30 дней.

Побочное действие НММ заключается главным образом в угнетении гемопоэза, степень которого также зависит от дозы и способа введения животным. Для НММ характерна отсроченная костномозговая токсичность, что объясняют длительностью циркуляции в крови продуктов распада препарата. После перорального десятикратного применения НММ в сублетальной дозе у животных развивается интоксикация, и большинство крыс погибает при явлениях глубокой лейкопении, тромбоцитопении и ретикулоцитопении. В костном мозге при этом наблюдается аплазия всех ростков кроветворения. Атрофические изменения выявляются также в селезенке, вилочковой железе, семенниках. На фоне угнетения кроветворения развивается дистрофия, и масса тела уменьшается на 15—20 %. При введении препарата в меньших дозах он переносится лучше, и угнетение кроветворения, в том числе лимфоидной ткани, носит обратимый характер. Препарат обладает местно-раздражающим действием и при попадании под кожу в виде 0,3—0,7 %-го раствора может вызывать воспаление, а иногда и некроз ткани.

НММ обладает широким спектром противоопухолевой активности в отношении злокачественных опухолей различного происхождения и морфологической структуры (перевивных, спонтанных, индуциро-

ванных канцерогенами и вирусами). Под влиянием препарата почти полностью рассасываются такие перевивные опухоли, как карциносаркома Уокера, саркома 45, рак молочной железы (процент торможения опухоли (Т) достигает 90—95 %). Отчетливый эффект (до 85—90 % торможения роста) получен при ряде асцитных форм опухолей — саркоме 37, саркоме 180, лейкозе NK/Ly, карциноме Эрлиха. Выраженное противоопухолевое действие отмечается у животных с карциномой 755 (Т-80 %), карциномой легких Льюиса (Т-60 — 75 %). Активность препарат проявляет на моделях меланомы Гардинга — Пасси (55—65 % торможения роста), асцитной карциномы Кребс II, аденокарциномы ЕО 771, карциномы 1025, асцитной опухоли печени мышей, карциномы Флекснер — Джоблинга, фибросаркомы № 6, опухоли яичников крыс, карциномы 63, остеогенной саркомы Вагнера, плазмоцитомы LPC-1. саркомы СКК, карциномы Иошида, опухоли надпочечников и др.

Чувствительными к препарату оказались и первые генерации спонтанных опухолей молочных желез мышей высокораковых линий А и C_3H.

Кроме того, НММ обладает выраженным антилейкемическим действием — продолжительность жизни животных с лейкемией L-1210, Р-388, гемоцитобластозом La. лимфолейкозом АК-4 лимфосаркомой Месса, вирусной лейкемией Фрейнда у мышей, а также с эритромиелозом Швеца и лейкемией Даннинга крыс после проведения курса химиотерапии увеличивается на 50—100 %.

Отличительной особенностью НММ является ее эффективность при опухолях мозга. Это обнаружено на моделях индуцированных ДМБА и вирусами нейроглиальных опухолей и на интрацеребрально перевитой крысам мультиформной глиобластоме. Продолжительность жизни животных увеличивается на 40 %. Антибластическая активность препарата обнаружена также при интрацеребральной перевивке лейкемии L-1210. саркомы 180, рака Эрлиха мышей и карциномы Герена крыс. Продолжительность жизни животных при этом увеличивается на 50, 32, 46 и 45 % соответственно.

Такая специфичность и тропность НММ к внутримозговым опухолям объясняется особенностями физико-химических и фармакологических свойств препарата. НММ хорошо растворима в липидах, что обеспечивает быстрый транспорт ее через клеточные мембраны и, что особенно важно, через гематоэнцефалический барьер.

Препарат в равной мере активен при различных путях парентерального введения, т. е. способ его применения не оказывает существенного влияния на эффективность. Эффективность терапии зависит не только от дозы препарата, но и от схемы и режима его применения.

Лучший результат у мышей с асцитной формой опухоли Эрлиха наблюдается при однократном введении препарата в высокой дозе 120 мг/кг. Дробное же применение НММ по 20 мг/кг в сутки в той же суммарной дозе оказывает менее выраженное ингибирующее действие. При этом снижается и продолжительность жизни животных. Отмечена и высокая избирательность действия препарата. Химиотерапевтический индекс составляет 3—16 Активность НММ более выражена при ранних сроках введения, однако она сохраняется и на поздних стадиях развития опухолевого процесса.

Хотя НММ наряду с карбамоилирующими свойствами проявляет алкилирующее действие, у препарата отсутствует перекрестная устойчивость к соединениям алкилирующего типа и других классов противоопухолевых веществ, что позволяет применять его в комплексе с другими препаратами.

Фармакокинетика и метаболизм. Характерным свойством нитрозоалкилмочевин, в том числе и НММ, является их быстрое выведение из крови и накопление в различных органах (чаще в виде метаболитов). Быстрый распад в организме обусловлен высокой реакционной способностью препарата и продуктов его биотрансформации. Спустя всего 4 мин после внутрибрюшинного введения меченого НММ в крови здоровых крыс определяется только половина введенного количества препарата, а уже через 15 мин — лишь следы. У мышей через 5 мин после введения НММ 85 % радиоактивной метки обнаруживается в плазме и 3,6 % — в печени с периодом полувыведения 25 мин и 12 мин соответственно.

Сразу же после всасывания из крови радиоактивные продукты биотрансформации ^{14}C-НММ распределяются по органам. Через 15 мин после внутривенного введения препарата наибольшее его количество определяется в печени и головном мозге несколько меньше — в мышцах и эндокринной зоне поджелудочной железы. Малый уровень радиоактивности обнаруживается в жировой ткани, почках, а также в костном мозге. Быстрое и значительное накопление метаболитов ^{14}C-НММ отмечается в спинномозговой жидкости: через 2 ч после введения препарата концентрация их составляет 95 % уровня в плазме. В нормальных клетках печени радиоактивность быстро снижается, и через 19 ч в них остается 54 %, а в ткани гепатомы радиоактивность постепенно нарастает и через 48 ч составляет 117 % радиоактивности, определяемой через 1 ч после введения НММ. Быстро уменьшается радиоактивность в селезенке.

При действии НММ обнаружена высокая степень метилирования белков и липидов, что может свидетельствовать о способности препарата повреждать клеточные и цитоплазматические мембраны.

Наиболее существенным в фармакокинетике НММ является то, что радиоактивность, обнаруживаемая после введения ^{14}C-НММ в ДНК, РНК, белках и липидах печени а также селезенки, быстро уменьшается, тогда как во всех фракциях клеток гепатомы, за исключением липидов, она нарастает.

Изучение фармакокинетики препарата в субклеточных фракциях показало, что через 1 ч радиоактивность меченой НММ в ядре и цитоплазме клеток гепатомы одинакова, а во фракции митохондрий-лизосомы содержится около 7 % введенной радиоактивности. В клетках здоровой печени максимальное содержание метки обнаруживается в цитоплазме (47 %) а также во фракции митохондрии — лизосомы (36 %), тогда как в ядре она составляет лишь 20 % Наибольшее количество радиоактивной метки концентрируется в белках и липидах, меньше — в РНК и минимальное — в ДНК. Эти данные свидетельствуют о том, что НММ существенно нарушает функцию митохондрий. Исследование фармакокинетики НММ, меченной по карбонильной группе (^{14}C-НММ), показало, что препарат способен не только алкилировать, но и карбамоилировать макромолекулы белков, ферментов и липидов, поражая при том мембранный аппарат клеток. Интенсивное карбамоилирование белков выявлено во всех органах, особенно в ткани гепатомы. Избирательного накопления НММ в опухолевых клетках не отмечено хотя время нахождения в них препарата повышено по сравнению с нормальными клетками.

Таким образом, после введения мышам с гепатомой 22 НММ, меченной по метильной и карбонильной группам происходит быстрое метилирование и карбамоилирование макромолекул опухолевых и нормальных клеток. Клетки печени и селезенки быстрее, чем клетки гепатомы, освобождаются от поврежденных макромолекул РНК, белков и липидов и репарируют повреждения ДНК Необратимость вы-

ванных НММ повреждений связывают с образованием в организме изоцианатов, ингибирующих процессы репарации в клетке и ответственных, по-видимому, за терапевтический, равно как и токсический, эффект.

В нормальных и опухолевых клетках нитрозометилмочевина подвергается метаболическим превращениям. Вначале происходит катализируемое OH-ионами образование оксиметилдиазония и изоцианата. Затем из оксиметилдиазония при ионизации образуется ион метилдиазония, который превращается в более устойчивую таутомерную форму — диазометан — или распадается на метилкарбониевый ион и азот.

Механизм действия. Одним из основных путей реализации противоопухолевой активности НММ является ее действие на синтез, структуру и функции нуклеиновых кислот, а изменения в генетическом аппарате, как и в других звеньях метаболического превращения препарата, влекут за собой нарушения митотического цикла и кинетики клеточной пролиферации, определяющие в конечном итоге исход терапии. Существует точка зрения, что активным действующим началом НММ является не сама молекула, а продукты ее превращения. В физиологических условиях НММ легко расщепляется с образованием метилкарбониевых ионов, которые вступают в реакции алкилирования и реагируют с нуклеофильными центрами ДНК, РНК и белков. В процессе расщепления препарата образуются также изоцианаты, карбамоилирующие белки, липиды. Сочетание алкилирующих и карбамоилирующих свойств НММ и определяет ее высокую противоопухолевую эффективность. В терапевтических дозах НММ повреждает аппарат трансляции и транскрипции в опухолевых клетках Ингибирование синтеза ДНК связано с карбамоилированием ДНК-полимеразы и других ферментов репарации ДНК и повреждением ДНК-матрицы.

При изучении кинетики связывания с биомакромолекулами и субклеточными структурами и освобождения НММ, меченной ^{14}C по метильной группе, радиоактивность выявлена во фракциях ДНК печени животных с опухолями и в ткани гепатомы. Через 4 ч после введения препарата цитоплазматические рРНК и тРНК печени метилируются вдвое интенсивнее, чем соответствующие РНК гепатомы. Радиоактивность же ядерных фракций РНК печени и гепатомы приблизительно одинакова, хотя интенсивность метилирования отдельных фракций ядерной РНК различна. Кроме того, обнаружены характерные различия в метилировании не только РНК, но также ДНК, белков и липидов нормальных и опухолевых клеток. В условиях выраженной противоопухолевой активности НММ глубоко угнетает синтез макромолекул в опухолевых клетках при незначительном ингибировании синтеза ДНК и отсутствии существенных изменений в синтезе РНК и белка в органах животных.

Обладая выраженными мутагенными свойствами, в клетках животных и человека НММ вызывает значительное количество хромосомных аберраций. В элементах костного мозга и в клетках опухоли отмечается заметное увеличение количества аберрантных метафаз, коррекция которых не совпадает во времени у нормальных и опухолевых клеток. В костном мозге первый пик появления аберрантных метафаз отмечается через 2—4 ч после внутривенного введения НММ, а в клетках опухоли — только через 12 ч. Второй, более значительный подъем числа клеток с перестройками хромосом в костном мозге наблюдается через 24—28 ч, а в опухоли — через 54 ч.

Выявлены различия и в скорости уменьшения числа хромосомных аберраций: в костном мозге уже на 3-и сутки их уровень снижается до

контрольных показателей (5 %), тогда как в опухоли количество поврежденных метафаз достигает 20—30 %. Подтверждением тому служат качественные различия хромосом. НММ не вызывает транслокации в хромосомах клеток костного мозга, а в основном — истинные разрывы или делеции, а также единичные пробелы или гены. В хромосомах же опухолевых клеток отмечается преимущественное образование транслокаций (80—90 %), что свидетельствует о более глубоком повреждении их, так как транслокации хромосом являются наиболее стойкими повреждениями, нарушающими процесс анафазного деления клеток, особенно если в транслокацию вовлечено несколько хромосом. А изменения в генетическом аппарате неизбежно приводят к нарушениям митотического цикла и кинетики клеточной пролиферации, что определяет в конечном итоге чувствительность опухоли к препарату и исход лечения. Таким образом хромосомные аберрации в опухолевых клетках появляются позднее, а сохраняются более длительное время, чем в костном мозге. Уменьшение же числа поврежденных метафаз происходит в костном мозге раньше чем в клетках опухоли.

Влияние НММ на фазы клеточного цикла проявляется прежде всего в замедлении прохождения клетками фазы S. Выявлены существенные различия в действии НММ на инициацию синтеза ДНК и на синтез ДНК в клетках, уже вошедших в фазу S. Оказалось, что инициация синтеза ДНК — довольно устойчивый процесс который лишь временно замедляется под влиянием препарата тогда как во всех клетках, находящихся в фазе S, происходит значительное угнетение синтеза ДНК. Скорость и степень снижения синтеза ДНК коррелируют с чувствительностью опухолей к НММ. Так, в клетках опухолей молочных желез животных происходит быстрое и глубокое снижение и очень медленное восстановление синтеза ДНК. Эти опухоли высокочувствительны к препарату, тогда как в клетках лейкемии L-1210, умеренно чувствительной к препарату, синтез ДНК ингибируется медленно и незначительно а восстановление его начинается раньше и приводит к накоплению клеток в поздней интерфазе.

НММ значительно замедляет прохождение опухолевыми клетками фазы G_2. Особенно высокочувствительны к препарату клетки в стационарной фазе роста. Преимущественную цитотоксическую активность проявляет препарат в отношении покоящихся клеток, что может быть одним из факторов определяющих значительную его активность в отношении относительно медленно растущих солидных опухолей с низким пролиферативным пулом, которые обычно устойчивы к химиотерапии и по цитокинетическим характеристикам близки к новообразованиям человека.

НММ относится к фазо- и циклонеспецифическим соединениям, токсичным как для покоящихся (G_0), так и для пролиферирующих клеток (G_1 — S и G_2) Препарат проявляет синергизм при комбинированном применении с цитостатиками различной природы — алкилирующими соединениями, антиметаболитами, антибиотиками — такими, как циклофосфан, сарколизин, меркаптопурин, метотрексат, цитозин-арабинозид, винкристин, блеомицин и другие, а это может свидетельствовать о том, что продукты превращения препарата — метилизоцианаты — не только сами повреждают жизненно важные звенья метаболизма опухолевой клетки, но и препятствуют восстановлению повреждений, вызванных в макромолекулах другими препаратами.

Показания к применению. Высокая противоопухолевая активность НММ подтверждена в клинике. Препарат проявил значительный лечебный эффект и рекомендован при лимфогранулематозе и лимфосаркоме, недифференцированных формах рака легкого, а в комбинации

с другими антибластическими веществами — при диссеминированной меланоме кожи. Имеются сведения об эффективности препарата при злокачественных опухолях головного мозга. Лечение препаратом улучшает состояние больных, приводит к уменьшению размеров опухоли, продлевает ремиссию. Продолжительность ремиссии достигает иногда до двух лет.

Препарат оказался эффективным у больных, ранее проявивших резистентность к другим цитостатикам, а также в различных схемах полихимиотерапии.

При генерализованных формах лимфогранулематоза с помощью НММ можно достичь объективного клинического эффекта у 75 % больных с продолжительностью ремиссии до года.

Применение НММ при мелкоклеточном раке легкого нередко приводит к регрессии не только первичных опухолей, но и метастатических узлов, при этом ремиссии различной продолжительности отмечаются более чем у половины больных. Лучшие результаты могут быть достигнуты при сочетанном применении НММ с циклофосфаном и метотрексатом.

С успехом может быть использована НММ в комбинированной химиотерапии диссеминированной меланомы. При одновременном применении НММ с винкристином и дактиномицином можно достигнуть даже полной ремиссии продолжительностью до 3—6 лет. Монотерапия НММ у этих больных не эффективна.

Способ применения и дозы. Препарат применяют строго внутривенно, поочередно в разные вены. Оптимальная суточная доза НММ составляет 6—8 мг/кг (300—400 мг). Препарат вводят больным 8—10 раз с интервалами между инъекциями 2—3 дня. Повторные курсы терапии проводят через 4—5 недель.

Побочное действие. Токсические явления могут возникать у больных непосредственно после инъекции НММ. Они проявляются в виде тошноты и рвоты (иногда довольно интенсивных и продолжительных), диареи. Нередко отмечается угнетение кроветворения в виде лейкопении, тромбоцитопении и эозинофилии. В случае многократного внутривенного введения препарата могут возникать флебиты, пигментация кожи по ходу сосуда и даже облитерация вен. При случайном попадании препарата под кожу возможно образование некроза, а при попадании на кожу — контактный дерматит.

Противопоказания. Лечение НММ противопоказано больным, находящимся в состоянии сильного истощения, при резко выраженной интоксикации, лейкопении и тромбоцитопении, с тяжелыми заболеваниями печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Нитрозометилмочевина выпускается в стерильных флаконах, содержащих по 0,3 и 0,5 г (300 и 500 мг) сухого вещества. Препарат следует хранить при температуре не выше 4 °С в защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Nitrosomethylureа 0,3
D. t. d № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

НОВЭМБИХИН — NOVEMBICHINUM

Синонимы: эмбихин № 7, Novembichin, Novoembichin.

Новэмбихин является алкилирующим соединением; относится к хлорэтиламинным производным алифатического ряда. Новоэмбихин пришел на смену первому противоопухолевому препарату — эмбихи-

ну в связи с высокой токсичностью последнего, хотя он длительное время с успехом применялся в онкологической практике. Препарат синтезирован как в СССР, так и за рубежом.

Новэмбихин — это хлорпропильное производное эмбихина и по химической структуре представляет собой 2-хлорпропил-ди(2-хлорэтил)амин. Получен препарат в виде гидрохлорида:

$$CH_3—CHCl—CH_2—N \begin{matrix} ⁄ CH_2—CH_2Cl \\ \backslash CH_2—CH_2Cl \end{matrix} \cdot HCl$$

Как и в других хлорэтиламинах, ответственной за реакцию алкилирования является ди(2-хлорэтил)-аминная группа. Характерная особенность препарата заключается в том, что в водных растворах происходит его быстрая ионизация с циклизацией. При этом термическая активация молекулы 2-хлорэтиламина приводит к разрыву связи C—Cl и образованию карбониевого иона, способного различным образом реагировать с нуклеофильными центрами биохимически важных компонентов клетки.

Препарат представляет собой белый кристаллический порошок с температурой плавления 78—80 °С, хорошо растворимый в воде, физиологических растворителях, этаноле, хлороформе. Водные растворы препарата нестойки.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Новэмбихин несколько менее токсичен, чем эмбихин. По фармакологическим свойствам он близок эмбихину, но мягче действует на кроветворную систему и пищеварительный тракт. Изменения кишечного эпителия у крыс наблюдаются лишь после применения препарата в летальных дозах. У кроликов нарушения костномозгового кроветворения выражены слабее по сравнению с эмбихином, а лимфотропное действие сильнее.

В картине интоксикации новэмбихином отмечено значительно более слабое действие его на нервную систему. Даже в летальных дозах у животных редко возникают судороги. У них ограничивается двигательная активность, появляется нерезко выраженная саливация, снижаются аппетит, масса тела иногда бывает диарея.

После введения кроликам новэмбихина в субтоксических дозах, как правило, развивается значительная лейкопения, обусловленная преимущественно снижением абсолютного количества лимфоцитов, а также тромбоцитопения. Максимальное уменьшение общего числа лейкоцитов отмечается на 6-е сутки, после чего происходит незначительное их увеличение, хотя в течение 5—7 дней лейкопоэз не нормализуется. Содержание лимфоцитов снижается в первые дни постепенно, а к 5—6-му дню наблюдается резкое их уменьшение. Абсолютное количество псевдоэозинофилов, напротив, в первые сутки увеличивается, а на 6—7-е сутки оно несколько ниже нормы, после чего происходит довольно быстрое их восстановление.

Из морфологических изменений в клетках крови отмечается появление псевдоэозинофилов больших размеров с лопастными и гиперсегментированными ядрами и базофильной цитоплазмой. В лимфоцитах повышена базофилия цитоплазмы.

Особенностью новэмбихина является его незначительное действие на миелопоэз. Угнетение костномозгового кроветворения чаще является отсроченным и выражено не столь резко, как у эмбихина. В токсических дозах отмечается лишь небольшое торможение созревания гранулоцитов. Существенных изменений количества эритроцитов и содержания гемоглобина не происходит. Иногда отмечается лишь уменьше-

ние количества ретикулоцитов. Содержание тромбоцитов уменьшается незначительно. По мере снижения разовой дозы препарата степень лейкопении уменьшается, однако характер ее не меняется.

Препарат проявляет отчетливое лимфотропное действие, приводя к заметной аплазии лимфоидной ткани селезенки, лимфатических узлов, вилочковой железы и слизистой тонкого кишечника. Репаративные процессы происходят довольно быстро, и в течение 7—10 сут показатели крови и состояния лимфоидной ткани постепенно восстанавливаются.

Характерно, что даже в высоких токсических дозах при значительной потере массы тела животных морфологические изменения в легких, сердце, печени, почках, надпочечниках, семенниках, желудке не выявляются. Повреждения в тонком кишечнике приводят к уплотнению ворсинок, покрытых атипическим эпителием, вакуолизации цитоплазмы, уплощению эпителия крипт, отсутствию митозов. В переносимых дозах эти изменения выражены значительно меньше. В терапевтических дозах новэмбихин не вызывает изменений моторики и секреции желудка и двенадцатиперстной кишки

Новэмбихин оказывает отчетливое цитотоксическое действие, особенно на активно пролиферирующие ткани, приводя к торможению роста ряда перевивных опухолей, а иногда вызывая рассасывание некоторых из них. Противоопухолевое действие новэмбихина выявлено на моделях перевивных лейкозов и лимфоме, тогда как солидные перевивные опухоли животных сравнительно резистентны.

Препарат обладает местно-раздражающим действием, которое проявляется как при попадании препарата под кожу при внутривенном введении, так и после перорального применения.

Одним из характерных и важных в практическом отношении свойств новэмбихина является его выраженное противовоспалительное действие, что может приводить к ослаблению или даже снятию ряда тягостных для больных симптомов, снижению экссудативной фазы воспаления, уменьшению отека, гиперемии, болевого синдрома. Немаловажным представляется свойство препарата способствовать развитию регенеративных процессов.

Фармакокинетика. Новэмбихин циркулирует в кровеносном русле очень короткое время. Уже в течение первых минут после внутривенного введения препарата концентрация его быстро снижается. Новэмбихин подобно эмбихину за короткое время пребывания в кровеносном русле связывается с белками крови и тканей и определяется в организме уже в неактивном состоянии, так как временное выключение костного мозга из общего кровотока на 5—10 мин предотвращает его поражение. Кумулятивное действие препарата выражено нерезко.

Механизм действия. В механизме противоопухолевой активности новэмбихина роль играют его алкилирующие свойства и способность реагировать с нуклеиновыми кислотами, белками и ферментами. Даже в терапевтических дозах он легко взаимодействует с нуклеопротеидами клеточных ядер. В малых концентрациях (2—50 мкг/мл) in vitro препарат заметно тормозит прирост суммы нуклеиновых кислот в первичных культурах клеток асцитной формы лимфаденоза мышей NK/Ly, L-5178, а также карциномы Эрлиха и саркомы 37.

Показания к применению. Применение новэмбихина в клинике ограничивается небольшим спектром опухолей человека и использованием его при злокачественно протекающих заболеваниях, главным образом лимфоидного происхождения. Он применяется на всех стадиях лимфогранулематоза при хроническом течении процесса, хроническом лимфолейкозе и лимфосаркоме. Иногда лечение бывает успеш-

ным при лейкемических формах хронического миелолейкоза, эритремии и грибовидном микозе. Ремиссии от 2—3 месяцев до 1,5—2, а иногда и 5 лет.

При правильно подобранной дозе препарата у больных можно добиться отчетливого лечебного эффекта, выраженного в уменьшении числа лейкоцитов крови и размеров увеличенных лимфатических узлов, их размягчении, исчезновении зуда лихорадки, потливости.

В случае недостижения полного клинического эффекта на сохранившиеся увеличенные лимфоузлы назначают лучевую терапию. Повторные курсы лечения при необходимости проводят через 3—4 месяца.

Способ применения и дозы. Новэмбихин применяется только внутривенно и вводится больным три раза в неделю через день. Средние суточные лечебвые дозы для взрослых составляют 8—10 мг на инъекцию, а для детей — из расчета 0,15—0,2 мг/кг. Курс лечения состоит из 10—15 вливаний новэмбихина в зависимости от индивидуальной переносимости препарата и влияния его на гемопоэз.

Инъекции препарата лучше производить в возрастающих дозах по 6, 7, 8 мг, а затем— 9 и 10 мг до достижения общей суммарной дозы 80—150 мг.

При запущенных процессах эффективность лечения значительно снижается. Новэмбихин иногда включают в схему полихимиотерапии некоторых солидных опухолей, а также используют в качестве препарата контактного действия в послеоперационном периоде. Он с успехом может применяться в комплексе с лучевой терапией.

Побочное действие. При сохранении терапевтического эффекта новэмбихин мягче, чем эмбихин, действует на пищеварительный тракт.

Возникающие в процессе химиотерапии побочные реакции сводятся к угнетению кроветворения, возникновению лейкопении и тромбоцитопении, тошноты, рвоты. Иногда на месте многократных внутривенных инъекций препарата возникают дерматиты, флебиты.

Противопоказания. Лечение новэмбихином не рекомендуется при лимфогранулематозе IV стадии, выраженной анемии, лейкопении и истощении больного, при острых лейкозах и переходе хронического лейкоза в острый. Не следует применять препарат при тяжелых поражениях сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Форма выпуска и хранение. Новэмбихин выпускают в виде стерильного сухого порошка, расфасованного в ампулы емкостью 10 мл, содержащие по 0,01 г (10 мг) препарата В упаковке 10 ампул. Хранить его необходимо в запаянных ампулах в защищенном от света, прохладном месте по списку А.

Rp.: Novembichini 0,01
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ОЛИВОМИЦИН — OLIVOMYCINUM

Синонимы: антибиотик 16749, Olivomycin.

Антибиотик выделен из культуры лучистого грибка Actinomyces olivoreticuli (штамм 16749) с последующей очисткой. По химической природе он принадлежит к группе ауреоловой кислоты. В медицинской практике оливомицин применяется в виде натриевой соли. Лиофильно высушенная натриевая соль антибиотика имеет вид пористой массы зеленовато-желтого цвета. Она хорошо растворима в воде, физиологи-

ческом растворе и растворе новокаина. Растворы антибиотика готовятся ex tempore.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Антибиотик обладает сильным антимикробным действием и широким спектром выраженной противоопухолевой активности. Он тормозит рост ряда перевивных опухолей у животных. Лучшие результаты получены при лимфосаркоме (ЛИО-1), карциносаркоме Уокера, саркоме ССК, миелолейкозе (ЦОЛИПК-1), саркоме Крокера и меланоме Гардинга — Пасси. Под влиянием оливомицина наряду с отчетливым торможением роста опухолей и развития лейкозного процесса отмечается и полное их рассасывание, значительное увеличение продолжительности жизни животных. Эффект наблюдается даже на поздних стадиях развития процесса. Однако лечебное действие препарата проявляется лишь при парентеральном введении антибиотика, тогда как пероральное его применение оказалось безуспешным.

Оливомицин

Наилучший эффект лечения отмечается при внутривенном введении препарата. Оливомицин проявляет эффект на культурах опухолей человека, предупреждая развитие рецидивов и метастазов. Интересным свойством препарата является его способность разрушать гетеротрансплантаты меланобластомы глаза.

Важно что применение оливомицина в комплексе с препаратами алкилирующего действия и антиметаболитами оказывает синергетическое действие. Антибиотик обладает высоким химиотерапевтическим индексом.

При парентеральных методах введения токсичность оливомицина колеблется в очень близких пределах, а при пероральном — МПД его значительно (почти в 30 раз) превышает таковую при внутривенном введении, так как препарат очень слабо всасывается в кишечнике. При многократном введении антибиотик в терапевтических дозах не

проявляет выраженных кумулятивных свойств. Отмечена видовая чувствительность к препарату. Наиболее чувствительными оказались крысы и собаки.

В отличие от других антибиотиков оливомицин в дозах, близких к терапевтическим, практически не угнетает кроветворение у кроликов и собак. Общие показатели крови у собак обычно находятся в пределах физиологических колебаний. Незначительные изменения отмечаются в лейкоцитарной формуле: относительная лимфопения на фоне увеличения числа гранулоцитов. При повышении дозы препарата наблюдаются отчетливый нейтрофильный лейкоцитоз и абсолютная лимфопения, носящие нестойкий, преходящий характер. У кроликов после применения даже малых доз антибиотика иногда возникает анемия невыясненной природы. Характерным для действия оливомицина является возникновение тромбоцитопений, которые особенно ярко проявляются после применения высоких токсических доз препарата и сопровождаются увеличением протромбинового времени, а иногда — геморрагиями в тонком и толстом кишечнике легких и селезенке. Миелотоксическое действие препарата выражается прежде всего в уменьшении содержания эритроидных форм клеток костного мозга, а затем лимфоидных и мегакариоцитарных элементов.

В хронических опытах под влиянием оливомицина артериальное давление имеет тенденцию к незначительному повышению, тогда как в острых опытах уровень кровяного давления в первые часы после введения препарата не изменяется. Отмечено некоторое урежение сердечных сокращений и увеличение зубца 2 на электрокардиограмме, учащение дыхания. Влияние на вегетативную нервную систему препарат не оказывает, не обладает гистаминными свойствами и пирогенностью.

В терапевтических дозах антибиотик не вызывает существенных функциональных изменений в почках и печени. В токсических, особенно летальных, дозах после введения препарата отмечаются резкое увеличение остаточного азота крови, протеинурия, задержка диуреза, уменьшение содержания гликогена и увеличение количества жира в печени, гипопротеинемия. Однако в клинике у больных повышение остаточного азота наблюдается крайне редко.

Иммунодепрессивные свойства препарата выражены нерезко. После применения высоких доз оливомицина отмечается временное угнетение антителообразования, которое происходит при введении антибиотика до, одновременно и через сутки после антигенной стимуляции. При этом в селезенке, где накапливается антибиотик, наблюдается снижение клеточного состава, уменьшение массы селезенки и тимуса. В дозах, подавляющих антителообразование, оливомицин приводит также к усилению реакции гиперчувствительности замедленного типа и снижению литических свойств сыворотки крови животных.

Фармакокинетика. При внутривенном введении оливомицина в МПД в организм животного он циркулирует в крови очень короткое время, и уже через несколько минут не обнаруживается. С увеличением дозы антибиотика вдвое он определяется в крови на протяжении 15—20 мин в очень низких концентрациях. Дальнейшее повышение дозы препарата приводит к повышению его концентрации и увеличению времени, в течение которого он сохраняется в крови. Лишь после однократного применения у животных смертельной дозы антибиотик выявляется в крови на протяжении 5 ч. Причем максимальное содержание его обнаруживается через 15 мин, затем происходит быстрое снижение концентрации в крови, через 5 ч выявляются лишь следы препарата, а через 6 ч определить его не удается.

Интересной и необычной особенностью оливомицина является отсутствие связывания его с белками крови, но в то же время он быстро

и необратимо связывается с компонентами клеток, и в первую очередь с нуклеиновыми кислотами.

Выводится препарат главным образом с мочой в значительных количествах (до 40 %). Основная масса выделяется за первые 2—3 ч. В дальнейшем он выводится в незначительных количествах на протяжении суток, а иногда и более. В очень малых концентрациях (0,12 % введенной дозы) антибиотик выделяется с калом. С тканями различных органов он связывается слабо. В печени сердечной мышце, легких и головном мозге выявить препарат не удается даже после применения в токсической дозе. И лишь в почках, вилочковой железе и селезенке обнаруживается незначительное количество антибиотика. Аналогичная картина наблюдается и у больных. После инъекций препарата в терапевтической дозе он обнаруживается в крови лишь в течение 15 мин в очень малых концентрациях.

Механизм действия. Основной точкой приложения оливомицина в клетке является синтез нуклеиновых кислот; в частности он избирательно подавляет синтез РНК как в бактериальных, так и в животных, в том числе и опухолевых, клетках. Ингибирование синтеза РНК обнаружено в клетках печени, почек и селезенки. Преимущественно подавляется синтез рибосомальной РНК ядер и ее предшественников. Показано, что этот антибиотик избирательно угнетает ДНК-зависимый синтез РНК, т. е. синтез РНК матрицей для которого служит ДНК. В то же время синтез ДНК угнетается в значительно меньшей степени, тогда как синтез белка остается без изменений. Даже в небольших концентрациях оливомицин ингибирует синтез РНК из рибонуклеозидтрифосфатов в ДНК-полимеразной системе угнетая активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. При этом антибиотик в слабой степени затрагивает инициацию, а в основном подавляет элонгацию полинуклеотидных цепей. Как и некоторым другим антибиотикам, оливомицину свойственно образовывать комплексы, однако не с РНК, а с клеточной ДНК. Для обеспечения максимального взаимодействия антибиотика непосредственно с ДНК необходимо присутствие ионов магния, образующих комплекс с оливомицином. Этим механизм действия оливомицина принципиально отличается от такового актиномицина. При образовании этого комплекса происходит компактизация молекулы антибиотика. Процесс этот включает не менее двух стадий. На первой стадии ионы магния присоединяются к хромофору (оливину), а на второй происходит медленная перестройка конформации углеводных цепей, в результате чего возникают две дополнительные связи иона магния с сахарными остатками и значительно уменьшается общий объем комплекса. Этот комплекс оливомицина с ионами магния локализуется в малой бороздке ДНК, причем образуется водородная связь между кетонным кислородом боковой цепи агликона антибиотика и аминогруппой гуанина. Еще одна водородная связь образуется между сахарами оливомицина и остатком дезоксирибозы ДНК. Раскручивания суперспирали замкнутой кольцевой ДНК не происходит. Во взаимодействии препарата с ДНК существенную роль играют сахарные остатки.

Нарушение оливомицином матричной активности в результате связывания его с ДНК и определяет его биологический эффект.

При попадании в клетку препарат избирательно накапливается в ядре и взаимодействует с хроматином, что приводит к резкому его структурированию.

Показания к применению. Оливомицин рекомендован при следующих опухолевых заболеваниях: смешанные опухоли яичка (тератобластомы, семиномы, хорионэпителиомы, эмбриональные карциномы),

особенно в стадии генерализации (метастазы в лимфоузлы, легкие, органы брюшной полости); тонзиллярные опухоли (лимфоэпителиомы, ретикулосаркомы, рак из клеток переходного эпителия, цитобластомы) как на ранних стадиях, так и при генерализации; ретикулосаркомы с поражением лимфатических узлов, меланомы.

Препарат используется также для лечения диссеминированных форм хорионэпителиомы матки, а также ангиогенной и других видов сарком мягких тканей чаще в сочетании с другими антибластическими препаратами и лучевой терапией.

Местное применение оливомицина в виде мази показано при изъязвленных раковых опухолях и метастазах, которые не поддаются лучевой терапии или лечению другими препаратами.

Способ применения и дозы. Растворы оливомицина вводят внутривенно обычно по 10 мг (6 мг/м²) через день. При подкожном и внутримышечном введении антибиотика возникают обширные инфильтраты вплоть до некроза тканей. Для определения чувствительности больного к препарату первые инъекции производят в малой дозе. Суммарная доза на курс лечения составляет 150—200 мг препарата. В случае благоприятных результатов курс лечения повторяют через 4—6 недель. Недопустимо превышение суточной дозы (более 85 мг/м²). Местно оливомицин применяют в виде 0,05—0,1 %-й мази.

Побочное действие. При передозировке препарата или повышенной чувствительности у больных могут возникнуть тошнота, иногда рвота, головная боль и повышение температуры. У больных с сопутствующими заболеваниями сердца и недостаточностью кровообращения могут появиться сердечно-сосудистые расстройства в форме тахикардии, болей в области сердца, приглушенности тонов, изменений на ЭКГ, снижения артериального давления. У некоторых больных отмечаются умеренные нестойкие лейко- и тромбоцитопении, реже — анемия. Иногда возможно нарушение функции почек и печени, а также развитие ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови) синдрома. В случае плохой переносимости оливомицина необходимо либо уменьшить суточную дозу, либо увеличить интервал между введениями.

При длительном лечении больших язвенных поверхностей оливомициновой мазью могут появиться покраснение вокруг язвы или повышенная кровоточивость.

Противопоказания. Противопоказаниями являются резкое истощение, терминальные стадии болезни, органические и тяжелые функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и почек.

Форма выпуска и хранение. Оливомицин выпускают в герметически укупоренных флаконах, содержащих по 0,01 и 0,02 г (10—20 мг). Хранить необходимо в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Olivomycini 0,02.
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ПАФЕНЦИЛ — PAPHENCYLUM

Пафенцил — оригинальный отечественный препарат. Относится к алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов ароматического ряда. Отличием веществ этой группы от хлорэтиламинов алифатического ряда является то, что ароматические соединения, обладая малой основностью, не могут образовывать устойчивые соли. Хотя стабиль-

ность циклических соединений, образующихся при гидролизе, должна быть снижена вследствие электронакцепторного действия фенольного ядра, тем не менее в водных растворах такая циклизация происходит и образуется реакционноспособный циклический этиленимониевый катион. Скорость образования этого катиона при гидролизе зависит от донорно-акцепторных свойств заместителей ароматического ядра и степени замещения атома азота.

Изыскания в ряду п-ди(2-хлорэтил)-аминофенилалкановых кислот привели к созданию оригинального противоопухолевого соединения пафенцила. По химическому строению он представляет собой N-(п-ди(2-хлорэтил)-аминофенацетил)-п-аминобензойную кислоту, содержит 2 хлорэтиламинные группы.

Это белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде и физиологических растворителях. По структуре близок лофеналу.

$$\mathrm{HO{-}C(=O){-}C_6H_4{-}NH{-}C(=O){-}CH_2{-}C_6H_4{-}N(CH_2{-}CH_2Cl)_2}$$

Пафенцил

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Пафенцил имеет некоторые фармакологические особенности. По токсическим свойствам он мало чем отличается от других цитостатиков группы хлорэтиламинов. Параметры токсичности изменяются в зависимости от вида и линии животных, а также путей введения препарата. Линейные животные переносят меньшие дозы препарата. При пероральном применении препарат проявляет меньшую токсичность, чем при внутрибрюшинном.

В отличие от других веществ этой группы пафенцил в летальных (LD_{100}) и полулетальных (LD_{50}) дозах при внутрибрюшинном и пероральном путях введения не вызывает острой токсичности. Интоксикация обычно развивается постепенно, и в первые двое суток выраженные клинические симптомы интоксикации отсутствуют. Гибель животных, получивших летальные дозы препарата, как правило, наступает на 5—8-е сутки при явлениях нарастающей слабости, потере веса, лейко- и тромбоцитопении. После применения сверхлетальных доз препарата синдромы интоксикации развиваются раньше, и гибель животных наступает на 4—5-е сутки. При многократном (14 раз) пероральном введении собакам пафенцила гибель части животных наступает после доз 2 и 5 мг/кг, а МПД составляет 1 мг/кг. При этом общее состояние и аппетит выживших животных сохраняются хорошими, потеря в массе тела минимальна.

Одной из характерных особенностей пафенцила, как и других производных хлорэтиламина, является его способность угнетать кроветворение. Значительное (более чем вдвое) снижение общего количества лейкоцитов отмечается уже на 5-е сутки у крыс после однократного введения препарата в МПД — 10 мг/кг. Столь же быстро (на 10-е сутки) происходит восстановление числа лейкоцитов до исходного уровня. Лейкопении обусловлена преимущественным уменьшением абсолютного содержания лимфоцитов, тогда как число гранулоцитов снижается на 5-е сутки незначительно с последующим повышением, превышающим нормальные показатели. Скорость восстановления гемопоэза высокая и в костном мозге: на 15-е сутки обычно насту-

пает полная регенерация кроветворения. Подобные изменения наблюдаются и после многократного (10—14 инъекций) введения препарата животным в курсовой МПД. Возникающая лейкопения происходит за счет уменьшения содержания лимфоцитов, тогда как количество гранулоцитов практически не изменяется.

Значительных изменений количества эритроцитов, тромбоцитов и содержания гемоглобина при однократном и многократном применении препарата не выявлено. Нарушения гемопоэза у собак более выражены. В дозе LD_{50} (20 мг/кг) пафенцил приводит к различной степени угнетения всех ростков кроветворения. К 5-м суткам общее количество лейкоцитов снижается в 4 раза, в том числе содержание нейтрофилов — в 3 раза. Нейтропения обычно нестойкая, и в течение 3 недель наступает восстановление числа гранулоцитов. Угнетение миелопоэза отмечается в костном мозге в ранние сроки (на 3-и сутки после введения препарата). К 5—6-м суткам количество миелоцитарных элементов уменьшается в 14 раз. Через 7—10 сут происходит довольно быстрая регенерация миелопоэза, завершающаяся через 2 недели. К этому же сроку восстанавливается и количество нейтрофилов периферической крови.

Более значительные и стойкие нарушения выявлены со стороны лимфопоэза. Резкое уменьшение числа лимфоцитов крови происходит через 2—5 сут, в лимфатических узлах и селезенке наблюдается гипоплазия вплоть до аплазии лимфоидной ткани. Репаративные процессы в лимфопоэзе наступают поздно (через 2—3 недели) и происходят медленно, не достигая фоновых показателей даже к 30—40-м суткам.

Пафенцил в токсических дозах у собак значительно, но кратковременно угнетает эритропоэз. Максимум уменьшения содержания эритроидных элементов наблюдается на 7-е сутки, а к 10-м происходит полное их восстановление. Существенных изменений в содержании гемоглобина и тромбоцитов не наступает. Умеренное уменьшение количества тромбоцитов обычно кратковременно и быстро обратимо.

Лимфотропность препарата отчетливо выражена при его введении собакам в МПД-1,7 мг/кг: к 5-м суткам число лимфоцитов уменьшается в 3,5 раза, на 10-е сутки — в 4,2, а к концу курса — в 11 раз. Содержание нейтрофильных лейкоцитов изменяется минимально.

В общем пафенцил вызывает принципиально сходное угнетение гемопоэза у различных животных, заключающееся в довольно стойком и более выраженном нарушении лимфопоэза по сравнению с гранулоцитопоэзом и эритропоэзом. Отличительной чертой препарата является быстрая регенерация всех ростков кроветворения за исключением лимфопоэза.

При фармакологическом и патоморфологическом исследовании препарата в организме не выявлено каких-либо существенных и серьезных нарушений, которые бы препятствовали его применению в клинике.

Пафенцил в зависимости от дозы и времени (до, одновременно после) введения по отношению к антигену оказывает разное влияние на иммунологическую реактивность. Даже в терапевтических дозах препарат вызывает иммунодепрессивное действие, подавляя образование антитело- и розеткообразующих клеток.

Цитотоксическое действие пафенцила проявилось главным образом на перевивных моделях лейкозов. Препарат полностью задерживает развитие лейкоза Швеца крыс, на 99 % тормозит рост подкожно перевитых опухолей лейкоза Даннинг ІКС-741, на 80—90 % — рост лимфолейкоза ЦОЛИПК № 8 и на 68—55 % — рост лейкоза ЦОЛИПК № 30 мышей. Пафенцил оказывает противоопухолевое действие и на

моделях солидных опухолей саркомы 45, карциномы Иенсена. Регрессия лейкоза Швеца наступает не только в начале лечения через 24 ч после перевивки, но и при более позднем введении его на 5—8-е сутки после трансплантации в терапевтической дозе. Наиболее выраженный противолейкозный эффект наблюдается при однократном введении пафенцила в дозе 60 мг/кг. Препарат проявляет отчетливый эффект у животных с лейкозом La, при этом значительно (в 25—40 раз) снижается содержание лейкоцитов периферической крови, заметно уменьшается лейкозная инфильтрация внутренних органов, снижается масса селезенки и печени.

Морфологически противолейкозное действие в подкожно перевитых опухолях проявляется в резком полиморфизме клеток, появлении многоядерных гигантских элементов с кариорексисом или кариопикнозом, атипических митозов и образовании хромосомных мостиков с сохранением репаративных способностей окружающей соединительной ткани. После проведения курса химиотерапии в органах животных не обнаруживается каких-либо проявлений лейкоза, отклонений в гематологических показателях, миелограммах. Продолжительность жизни животных как интегральный показатель эффективности лечения также значительно увеличивается. Эффект обычно стойкий, рецидивов лейкозного процесса не отмечается в течение 6 и более месяцев. Особенностью пафенцила является его высокая эффективность при пероральном применении и в поздние сроки после перевивки лейкозов и опухолей, отсутствие перекрестной резистентности с другими препаратами аналогичного строения и механизма действия. По противолейкозной активности препарат превосходит многие другие.

Показания к применению. В клинике пафенцил проявляет высокий терапевтический эффект при различных лимфопролиферативных заболеваниях (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, злокачественные неходжкинские лимфомы, лимфоретикулосаркома и парапротеинемические гемобластозы), а также при миеломной болезни. Препарат с успехом может применяться у больных с высоким лейкоцитозом и выраженными опухолевыми разрастаниями (системное увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия).

Пафенцил хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Уже после нескольких инъекций препарата начинается отчетливое уменьшение гиперплазированных периферических, внутрибрюшинных и мезентериальных лимфатических узлов, размеров селезенки и печени, улучшение гематологических показателей и формулы крови, нормализация СОЭ. Особенно выражено снижение количества лимфоцитов, а при лимфогранулематозе, лимфомах — и числа гранулоцитов крови. Существенных изменений эритро- и тромбоцитопоэза у больных не отмечается. Иногда лишь возникают лейкопения и незначительная тромбоцитопения.

На фоне клинико-гематологической ремиссии у больных улучшаются общее состояние, сон, повышается аппетит, активность, самочувствие. Выраженный объективный терапевтический эффект при химиотерапии пафенцилом получен в высоком проценте случаев при хроническом лимфолейкозе — 87,5 %; при лимфогранулематозе — 90,1, а при неходжкинских лимфомах — 93,4 % случаев. Ремиссии обычно наступают быстро (через 2—3 недели от начала лечения) и достигают одного года, а иногда и больше.

Пафенцил оказался весьма эффективным при включении его в схемы полихимиотерапии, особенно в случаях с резкой метаплазией органов, требующих интенсивного короткого курса лечения. Он оказал выраженный лечебный эффект (в 50—70 % случаев) при резистентных формах лейкозов.

Способ применения и дозы. При отсутствии угнетения кроветворения больные могут переносить высокие разовые и курсовые дозы препарата.

Пафенцил применяют ежедневно перорально в суточной дозе от 50 до 100 мг 2—4 раза в день с интервалом 4—6 ч, а в случае быстрого снижения числа лейкоцитов крови — 2—3 раза в неделю. Начинать лечение рекомендуется с суточной дозы 50 мг, при хорошей переносимости препарата дозу постепенно повышают. Курсовая доза находится в широких пределах — от 0,6 до 3 (600—3000 мг), в отдельных случаях и до 4 г (в среднем 1,5 г) — и зависит от индивидуальной чувствительности больного, характера заболевания, выраженности лечебного эффекта. При хроническом лимфолейкозе и миеломной болезни суточные дозы препарата снижают, они не должны превышать 75 мг, а курсовая доза — 1—1,2 г (1000—1200 мг).

В случаях, когда лечение лейкемических форм хронического лимфолейкоза сопровождается быстрым снижением количества лейкоцитов крови, прием препарата прекращают при числе лейкоцитов 30—50 · 10^9/л.

После основного курса терапии пафенцилом назначают поддерживающее лечение по 50—75 мг 1—2 раза в неделю. Поддерживающие курсы химиотерапии следует проводить при систематическом контроле состояния гемопоэза.

Побочное действие. При лечении пафенцилом может наблюдаться угнетение кроветворения с развитием лейкопении, тромбоцитопении и реже анемии. Изредка отмечаются понижение аппетита, тошнота и рвота. В этих случаях уменьшают дозу препарата или увеличивают интервалы между введениями, назначают транквилизаторы или снотворные средства.

Противопоказания. Применение пафенцила противопоказано в терминальной стадии болезни, при глубоком угнетении гемопоэза (количество тромбоцитов ниже 100 · 10^9/л, и гранулоцитов ниже 1,5 · 10^9 /л), заболеваниях печени и почек, сопровождающихся значительным нарушением их функции.

Форма выпуска и хранение. Пафенцил выпускается в таблетках по 0,025 г (25 мг), содержащихся во флаконах из темного стекла. Хранят в защищенном от света месте в плотно закрытых флаконах по списку А.

Rp.: Paphencyli 0,025
D. t. d. № 50 in tabul.
S. По 1 таблетке 2—3 раза в день после еды.

ПЛАТИДИАМ — PLATIDIAMUM

Синонимы: ДДП, неоплатин, *цис*-ДДП, *цис*-диамминодихлорплатина, циплатан, цисплатин, *цис*-платина, цисплатинум, *cis*-platinum, CDDP, Ciplatan, Cisplatin, DDP, Diammine Dichloride *cis*-Platinum, Platidiam, Platinol, Platinum (II).

Более 20 лет тому назад был открыт новый класс химических соединений, обладающих антибластическим действием,— комплексные соединения переходных металлов, особенно платины. Оригинальность этого направления заключается в том, что в область химиотерапии опухолей внедрен класс неорганических соединений (металлов), тогда как преобладающее большинство противоопухолевых препаратов по химической структуре является органическими веществами. Цисплатин был первым очень эффективным неорганическим противоопухолевым препаратом. Было испытано несколько тысяч подобных химиче-

ских веществ, среди которых наиболее активным оказался препарат *цис*-диамминодихлорплатина, или цисплатин, который в настоящее время с успехом применяется в онкологической практике:

$$\begin{matrix} NH_3 & & Cl^- \\ & Pt^{2+} & \\ NH_3 & & Cl^- \end{matrix}.$$

Это комплексное соединение платины состоит из центрального иона или комплексообразователя — двухвалентной платины, вокруг которого координируются монодентатные лиганды —два атома хлора (CL) и две молекулы аммиака (NH_3) в *цис*-положении, т. е. эти лиганды расположены в квадратно построенных комплексах по одну сторону комплексообразователя. Геометрическая конфигурация комплексов платины играет важную роль не только в плане изменения их физико-химических свойств, но также в их биологической активности. Так, комплексное соединение платины такого же состава, но в *транс*-положении, не проявляет биологической активности и более токсично.

По физико-химическим свойствам цисплатин представляет собой нейтральный комплекс платины, что облегчает его транспорт через клеточные мембраны. Химическая подвижность замещаемых групп довольно высока, а это создает хорошие условия для связей с нуклеофильными центрами важных биохимических субстратов в организме. Существенно также наличие в структуре препарата весьма активной молекулы аммиака в качестве аминного лиганда.

Цисплатин представляет собой оранжево-желтый мелкокристаллический порошок растворимый в водных растворах в присутствии хлор-ионов, без которых наступает гидролиз с образованием токсичных аква-комплексов.

Цисплатин был получен и разработан американскими исследователями и долгие годы использовался в СССР для лечения онкологических больных. В последнее время американский цисплатин был воспроизведен в Чехословакии. Изучение его токсических фармакологических и противоопухолевых свойств как в эксперименте, так и в клиниках стран — членов СЭВ, в том числе в Советском Союзе, показало, что чехословацкий вариант полностью идентичен американскому цисплатину по химическому составу, биологическим свойствам, токсичности и эффективности. Этот препарат получил название «платидиам». Выпускается он в форме стерильного лиофилизата во флаконах. В составе одного флакона платидиама содержится 10 мг цисплатина 100 мг маннитола и 90 мг хлорида натрия.

Платидиам представляет собой порошок слегка желтоватого цвета, растворимый в воде, физиологических растворителях и диметилформамиде.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Платидиам — высокотоксичное соединение. Параметры его острой токсичности очень низкие. Так, LD_{50} для грызунов составляет 12—14 мг/кг, для собак — около 2,2 мг/кг, для обезьян он еще более токсичен. Химиотерапевтический индекс препарата также низок — порядка 4—8. Отмечается высокая зависимость биологического эффекта комплексов платины от дозы, что также можно отнести к недостаткам препарата. Существует возрастная зависимость в переносимости препарата.

После введения полулетальных доз препарата животным признаки интоксикации проявляются в снижении массы тела, уменьшении числа лимфоцитов и ретикулоцитов крови, атрофии лимфоидной ткани с морфологическими изменениями в клетках селезенки, тимуса и лимфатических узлов, гипоплазии костного мозга, появлении геморрагии. У собак нередко возникают нарушения функции почек с дегене-

ративными изменениями в ткани, панкреатиты, а у обезьян — миокардиты, вплоть до развития очагов некроза в миокарде. В абсолютно летальных дозах препарат повреждает пищеварительный тракт, костный мозг, нарушает функции печени и почек, приводит к резкой атрофии лимфоидной ткани.

В МПД препарат вызывает обратимые токсические эффекты в органах и тканях, которые самопроизвольно проходят после прекращения введения платидиама. Морфологические изменения наблюдаются в основном в тканях с высоким пролиферативным пулом.

Преимуществом применения платидиама в отличие от других цитостатиков является то, что у здоровых животных в терапевтических дозах он не вызывает существенных изменений кроветворения. Умеренные сдвиги в клеточном составе костного мозга после воздействия препарата быстро затухают с восстановлением морфологической картины и клеточности до исходных показателей нормы Нередко возникает даже сверхкомпенсация.

Умеренная анемия после применения платидиама не связана с прямым токсическим действием на циркулирующие эритроциты, а предположительно обусловлена миелосупрессивным и аутоиммунным действием препарата.

Более выраженное токсическое действие на организм наблюдали у мышей с лейкозом L-1210 у которых развивалась резкая лейкопения, выявлялись значительные повреждения слизистой кишечника и подавление иммунных реакций.

При парентеральном введении препарата в летальной дозе у собак в отличие от человека наблюдались значительные нарушения со стороны гастроинтестинального тракта, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Патологическую картину этих нарушений сравнивают с желудочно-кишечным синдромом после лучевого поражения. Основные изменения обнаруживались со стороны эпителия тонкого кишечника, однако они быстро репарировались. Платидиам не оказывает токсического действия на сокращение гладких мышц желудка. Возникающую тошноту и рвоту связывают с раздражением соответствующих центров головного мозга. Из других неврологических нарушений указывают на ототоксичность, которая наблюдается и у больных С помощью фазово-контрастной и сканирующей электронной микроскопии показано, что после введения препарата кроликам возникают повреждения наружных волосковых клеток, более выраженные в базальных, а не в верхних завитках улитки.

Платидиам приводит к волнообразному изменению активности ферментов микросомального окисления. Через сутки после введения препарата отмечается существенное снижение активности деметилазы (на 48 %) и гидроксилазы (на 31 %), однако на 3-и сутки активность этих ферментов восстанавливается, а активность гидроксилазы даже превышает исходный уровень. Затем вновь происходит некоторое снижение с последующим быстрым повышением ферментативной активности. Таким образом, изменения активности ферментов микросомального окисления характеризуются выраженной тенденцией к стимулированию. Это позволяет предположить что метаболизм платидиама осуществляется системой микросомальных оксидаз.

Платидиам в эксперименте несколько снижает толерантность к глюкозной нагрузке с повышением в плазме уровня иммунореактивного инсулина, хотя морфологических изменений в ткани поджелудочной железы не выявлено. Полагают что изменения метаболизма глюкозы обусловлены нарушением секреции инсулина.

Имеются сведения, что предварительная инкубация препарата с моноцитарными клетками крови приводит к селективному подавле-

нию хемотаксиса, тогда как фагоцитарные и фунгицидные функции моноцитов не нарушаются.

В эксперименте отмечено слабое иммунодепрессивное действие препарата. Клинические данные, свидетельствующие о хороших результатах лечения платидиамом устойчивых к алкилатам опухолей, не позволяют говорить о тождественности механизма их действия.

Отличительная особенность платидиама заключается в том, что наряду со снижением общей иммунологической реактивности он приводит к повышению иммуногенности самих опухолевых клеток (как антигена) и таким образом делает их лучше распознаваемыми и более уязвимыми. Анафилактогенные свойства его выражены слабо.

Наиболее грозной и лимитирующей для применения платидиама является нефротоксичность. Даже при введении препарата в терапевтических дозах у животных нарушается диурез. Скорость фильтрации понижается, а содержание мочевины, креатинина и глюкозы в крови увеличивается. В кортикомедуллярной области ткани почек возникают выраженные дистрофические, дегенеративные, а иногда и некротические изменения, но гломерулы не разрушаются. В механизме нефротоксичности основная роль придается нарушению структуры и функции гломерулярного аппарата и проницаемости клубочковых мембран. Повышение уровня глюкозы в моче указывает на нарушение ее резорбции. Описаны случаи повышения в моче больных, леченных платидиамом, содержания высокомолекулярного β_2-макроглобулина, что может также указывать на неудовлетворительную повторную резорбцию в канальцах. Нарушение функции почек у них сопровождается повышением уровня креатинина и азота в крови, хотя эти изменения обратимы.

Антибластическое и цитотоксическое действие платидиама доказано на многих экспериментальных моделях: микроорганизмах и вирусах, растительных и животных клетках, а также перевивных опухолях и лейкозах. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что препарат обладает очень широким спектром высокой противоопухолевой и противолейкозной активности на животных с солидными и асцитными опухолями, а также лейкозах различного генеза и морфологического строения — перевивных, вирусных, индуцированных. При таких солидных перевивных опухолях, как карциносаркома Уокера 256, карцинома Герена крыс, карцинома легких Льюис, саркома 180 мышей с помощью препарата достигнуто полное торможение роста с длительными сроками излечения. Высокий процент торможения (в пределах 70—98 %) получен у животных с альвеолярным раком печени РС-1, аденокарциномой молочной железы Са755, аденокарциномой толстого кишечника (АКАТОЛ), плоскоклеточным раком преджелудка (ПРЖ), апендимобластомой. Рост внутрицеребрально привитой карциномы Эрлиха тормозится на 68 %, а при меланоме B_{16} и плазмоцитоме МОПС-406 средняя продолжительность жизни животных увеличивается на 240 и 14 % соответственно. Отчетливый антибластический эффект обнаружен при асцитных формах опухолей: у животных с асцитной опухолью Эрлиха средняя продолжительность жизни увеличивается на 300 %, а с асцитной гепатомой 22 — на 120 %.

На широком спектре перевивных лейкозов платидиам также проявил выраженное противолейкемическое действие. При лимфоидной лейкемии L-1210 достигнуто увеличение продолжительности жизни животных в среднем на 83—132 % (в зависимости от дозы препарата и сроков начала лечения). Более значительный эффект достигнут при лимфоцитарных лейкемиях Р-388 и АКК (увеличение средней продолжительности жизни на 164-245 и 225 % соответственно), а при лейке-

мии Даннинга достигнуто полное излечение животных. Даже на модели устойчивого к цитарабину штамма лимфоидной лейкемии Р-388 продолжительность жизни увеличилась на 138 %. Хороший лечебный эффект получен также при гемоцитобластозе La и остром миелолейкозе RBA. На примере гепатомы Зайдела показана избирательность действия платидиама; так, на регенерирующую ткань печени препарат не оказывает цитотоксического действия. Имеются сведения и об антиканцерогенных свойствах препарата при индуцированных опухолях.

Морфологическое изучение ткани опухолей после воздействия препаратом показало, что цитотоксическое его действие на опухолевую ткань (как и на нормальные ткани) принципиально отличается от цитотоксического эффекта алкилирующих веществ. Оказалось, что под влиянием платидиама в процесс ингибирования роста и регрессии новообразований вовлекаются иммунокомпетентные клетки. Обширная лимфогистиоцитарная инфильтрация, возникающая в процессе лечения вокруг очагов или отдельных опухолевых клеток, приводит к гетерогенизации опухоли повышению ее антигенных свойств, а как следствие — к усилению реакций организма на ее уничтожение. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что после полного излечения мышей с солидной саркомой 180 и крыс с асцитной лейкемией Даннинга животные в течение многих месяцев были иммунны к повторной перевивке опухолей этих штаммов. Эти факты свидетельствуют о заинтересованности иммунных реакций организма в антибластическом эффекте платидиама.

Цитотоксическое действие платидиама доказано также на микроорганизмах. После добавления препарата к культуре клеток Escherichia coli деление их после завершения одного цикла с образованием продолговатых волокон прекращается, а в дрожжевых клетках обнаруживаются мутации (образуются неправильные пары в репликации). При обработке препаратом корней проростков кукурузы отмечается избирательное ингибирование митотического деления клеток. В клетках высших организмов препарат приводит к угнетению их деления, увеличению объема появлению неправильных митозов, накоплению вокруг ядер микрофиламентов и значительному набуханию митохондрий. Наиболее чувствительной фазой клеточного цикла в культурах клеток опухолей является фаза синтеза ДНК. В культуре макрофагов наблюдается замедление движения клеток и угнетение фагоцитарной их активности.

Иногда клетки, в частности асцитной опухоли Эрлиха, достигают гигантских размеров (увеличиваются в 8—10 раз), а митотический индекс при высокой дозе равен нулю, т. е. все митозы находятся в метафазе.

Фармакокинетика и метаболизм. В фармакокинетике и фармакодинамике платидиама имеются особенности, изученные как в эксперименте, так и в клинике.

При парентеральном введении животным либо в среду культуры ткани наиболее сильными нуклеофилами, кроме воды, являются протеины, с которыми препарат вступает в прочную связь. Связывание с белками крови — свойство присущее многим антибластическим препаратам, однако особенностью платидиама является необратимость этого комплекса, который в условиях организма не распадается. У этого комплекса не выявлено ни цитотоксического, ни общего токсического действия.

После внутривенного введения животным препарата в форме комплекса, полученного путем инкубации с ним сыворотки крови, не наблюдается биохимического, а также морфологического повреждения ткани

почек, тогда как в той же дозе препарат обычно вызывает острую нефротоксичность. Из этого следует, что платидиам в организме находится в активной форме только тот промежуток времени, который необходим для образования комплекса с протеинами крови.

Различие между свободной (ультрафильтрующейся) и связанной с белком (нефильтрующейся) частью препарата является одной из важных фармакокинетических характеристик, поскольку в эксперименте показано, что цитотоксичность препарата, по-видимому, определяет только свободная часть. Обнаружено, что образованию связи и тем самым инактивации препарата в значительной мере способствуют соединения с относительно низкой молекулярной массой. Полупериод комплексообразования препарата с протеинами в условиях тканевых культур составляет менее 3 ч. В этой среде обнаружены аминокислоты *L*-метионин и *L*-цистеин которые очень быстро и прочно связываются с платидиамом. В условиях организма его связь осуществляется с альбуминами, трансферрином, γ-глобулином.

При введении комплекса сыворотки крови с меченым препаратом (ДД^{195}mPt) животным клиренс этого комплекса происходит быстрее, чем в случае введения одного ^{131}J-альбумина сыворотки. За короткое время значительная часть радиоактивной метки задерживается в печени —через 15 мин в ней содержится 10,7 % введенной активности, через 3 ч — 18,6 % а для меченого альбумина этот показатель составляет 2,8 и 2,3 % В мышцах и коже уровень обоих изотопов почти одинаков. Оказалось что даже спустя 6 ч вся меченая платина в крови находится в связанном состоянии. Иммуподиффузия протеинов не показала селективности в образовании препаратом связей с каким-либо одним из протеинов сыворотки.

Кроме белков платидиам активно связывается с клеточными элементами сыворотки в частности с эритроцитами. Показано, что уже через 30 мин половина введенной метки связывается клетками крови, а из второй половины в несвязанном состоянии остается лишь треть изотопа.

Распределение препарата в органах и тканях животных происходит неравномерно. Показано, что препарат быстро депонируется преимущественно в печени, где он подвергается биотрансформации, и почках, через которые он экстрагируется с мочой. В почках обнаружено максимальное его накопление. Довольно высокие его концентрации определяются в коже, селезенке, надпочечниках, вилочковой железе, матке, костях. Содержание в органах меченой платины находится в следующем порядке по убыванию: почки, матка, печень, кожа, надпочечники, пищеварительный тракт, яичники, селезенка, мышцы, яички и головной мозг. Избирательного накопления платидиама опухолью не происходит, хотя биологический эффект в опухолевой ткани наиболее выражен. То же относится и к ткани яичек, где содержание препарата невелико, а в клинике опухоли этого органа наиболее чувствительны.

Выделение радиоактивной метки из организма происходит преимущественно с мочой и частично с калом комплексным путем, описываемым двумя или тремя экспоненциалами. Для одного из компонентов, который выводится из организма очень быстро, полупериод выведения колеблется в коротком промежутке времени от 8 до 50 мин и предположительно соответствует выведению активного комплекса. Второй компонент характеризуется полупериодом выведения между 16 ч и несколькими сутками и представляет, по-видимому, выделение платины из циркулирующих, но химически связанных макромолекулярных форм. Полупериод выведения третьего компонента, наиболее медленно экстрагируемого из организма, составляет более 5 сут и, вероятно,

является той частью меченой платины, которая задерживаетси в отдельных органах.

Хотя в начальный период уровень не связанного с белками препарата снижается до минимального в течение нескольких часов, общая концентрация его в плазме остается высокой на протяжении нескольких суток. Экскреция с мочой параллельна кривой, характеризующей наличие в плазме несвязанного платидиама: максимум выведения отмечается в первые часы после инфузии. По расчетной модели оказалось, что в скорости выведения активных форм препарата важную роль играет время инфузии: при быстрой инфузии платидиама период полувыведения равен 25 мин, а при медленной — 50—60 мин.

У человека после быстрого введения платидиама кривая клиренса в плазме носит двухфазный характер с периодом полувыведения 24—49 мин для быстрой фазы и 58—73 ч — для медленной. При введении препарата больным в течение часа эти значения составили 23 мин и 67 ч для обеих фаз соответственно. С мочой из организма выводится за 4 ч 17 % и за сутки — 23 % препарата, всего — 70—90 % препарата. У человека так же, как у животных, он локализуется преимущественно в печени и почках, а выводится главным образом с мочой, причем в первые двое суток выделяется около половины введенного препарата в неизмененном виде, после чего экскреция значительно замедляется.

Данные по фармакокинетике позволили усовершенствовать режим введения платидиама. Оказалось, что после 20-часовой инфузии, в отличие от 1-часовой, препарат задерживается в организме более длительное время, при этом активный несвязанный препарат выводится с мочой в меньшем количестве. При 1-часовой инфузии за 2 дня выводится 26,6—50 % лекарства, а при 20-часовой — 21,4—25,9 % Способность задерживать платидиам в организме и уменьшать его выведение с мочой проявил маннитол — при этом суточная экскреция составляла 16 % по сравнению с 40 % без него. Длительная задержка препарата в организме наблюдается также при наличии асцита.

Таким образом преимущества длительной инфузии платидиама для клиники очевидны.

В процессе биотрансформации платидиам образует 7 продуктов гидролиза. Он взаимодействует с ДНК по азоту N_7 гуанина образуя внутри- и межмолекулярные сшивки и сшивки ДНК — белок. С белками плазмы он реагирует по тиольным группам. В процессе выведения препарата в моче обнаруживается большое количество γ-глутаминтрансферазы. Платидиам имеет большое сродство к ферментам, содержащим сульфгидрильные группы. При контакте препарата с этими ферментами они становятся неактивными.

Механизм действия. В основе противоопухолевой активности комплексных соединений платины лежит прямое цитостатическое действие на опухолевые клетки как самих препаратов, так и продуктов их метаболизма. Отмечено, что опухолевая ткань более чувствительна к разрушающему действию препарата, чем нормальная. Основной мишенью действия препарата, как и алкилирующих соединений, является ДНК. Преимущественное ингибирование синтеза ДНК по сравнению с синтезом РНК и белка обнаружено в тканевых культурах клеток млекопитающих и на опухолевых животных. Обнаружена корреляция между активностью препарата и способностью угнетать синтез ДНК.

В клетках опухоли Эрлиха после однократного введения платидиама синтез ДНК прочно тормозится тогда как синтезы РНК и белка вначале несколько задерживаются, но очень скоро восстанавливаются.

Высказано предположение, что препарат сам по себе неактивен, а претерпевает в организме двухступенчатое превращение в активную форму. На первом этапе он тормозит синтез ДНК, РНК и белка, а на

втором образуются метаболические продукты (продукт), действующие только на синтез ДНК. Если же допустить, что превращение в активную форму происходит одноэтапно, то очевидно что образующийся метаболит тормозит синтез ДНК необратимо, а синтез РНК и белка — обратимо. Имеются сведения, что активными метаболитами являются продукты гидролиза платинового соединения.

Существует также гипотеза, что комплексы платины с *цис*-расположением атомов галогенов (а у платидиама — двух атомов хлора) могут образовывать устойчивые хелаты с пуринами и пиримидинами нуклеиновых кислот и таким путем образовывать перекрестные связи, т. е.связывать между собой подобно алкилатам комплементарные нити двойной спирали ДНК. Однако связывание может происходить внутри одной нити — и в этом усматривается коренное отличие их механизма действия. Кроме того, если под действием алкилатов в пределах определенных доз ДНК способна репарировать, то влияние на ДНК комплексов платины, по-видимому, необратимо.

При образовании сшивок обнаруживается особое сродство платидиама к областям, богатым гуанином между N_7 и O_6, а также связь с ближайшим гуанином и между 6-аминогруппами аденинов противоположных цепей ДНК. В отличие от *транс*-изомера *цис*-платина образует больше сшивок ДНК — ДНК и изменяет структуру молекулы, тогда как число сшивок ДНК — белок у них одинаково. При этом цепь ДНК уменьшается посредством образования микроузлов. Модифицированная под влиянием препарата ДНК теряет функции матрицы или же дает неправильные копии, ведущие в большинстве случаев к летальным мутациям. Однако при благоприятных условиях она способна репарировать большую часть поврежденной матрицы. В растворе без хлоридов в пределах 18—20 ч связывается практически вся Pt. Комплексы препарата с гуанином и аденозином неактивны, и клетки остаются неповрежденными. Цитокинетические характеристики свидетельствуют, что наиболее чувствительной к платидиаму является фаза S, а при высоких дозах препарата — и фаза G_2 митотического цикла.

Показания к применению. Широкий спектр противоопухолевой активности платидиама подтвержден в клинике. Препарат оказывает выраженный лечебный эффект при злокачественных опухолях яичка и раке полового члена, раке яичников и шейки матки, раке мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы и шеи, лимфогранулематозе. У ряда больных можно достичь полной регрессии опухолей. Хорошие результаты, но в меньшем проценте случаев наблюдаются также при лимфомах, раке предстательной и молочной желез, ЛОР-органов, остеогенной саркоме у детей, саркомах мягких тканей, мелкоклеточном раке легкого, нейробластоме.

Возможности лечения платидиамом указанных опухолей могут быть значительно расширены, а эффект улучшен в схемах полихимиотерапии с другими антибластическими препаратами. Клиницистами доказаны целесообразность и эффективность использования платидиама в различных лекарственных сочетаниях с адриамицином, циклофосфаном, винбластином, блеомицином, блеомицетином, дактиномицином, карминомицином, фторурацилом и др. Обнаружен синергизм действия платидиама с лучевой терапией.

Способ применения и дозы. Платидиам можно вводить внутривенно или внутриартериально преимущественно в виде длительной капельной инфузии (на протяжении 6—48 ч) или струйно. Используют несколько схем и режимов введения препарата:

1) по 60—120 мг/м^2 однократно внутривенно каждые 3—5 недель;
2) по 50 мг/м^2 внутривенно 1-й и 8-й дни каждого месяца;

3) по 30 мг/м^2 внутривенно ежедневно в течение 3 дней с промежутками 3—4 недели;

4) по 30 мг/м^2 внутривенно еженедельно;

5) по 20 мг/м^2 внутривенно ежедневно в течение 5 дней как при моно-, так и при полихимиотерапии с повторением таких курсов через месяц.

Для ослабления возникающих побочных явлений используются гипергидратация и форсированный диурез. С этой целью вначале рекомендуется провести гипергидратацию путем капельного внутривенного введения 1200—2000 мл изотонического раствора хлорида натрия и 5 %-го раствора глюкозы. Затем разовую дозу платидиама предварительно растворяют в 10—25 мл физиологического раствора или воды для инъекций и вливают его в 400—1500 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 1—4 ч. Для ускорения диуреза используют маннитол в количестве 30 г на 400—500 мл растворителя, который инъецируют либо одновременно с препаратом, либо через 30 мин после окончания его введения.

Постгидратацию осуществляют путем инфузии 500 мл 5 %-й глюкозы в течение 1 ч. Хранить длительное время раствор препарата не рекомендуется. В клинике режимы введения препарата варьируют, однако применение его в высоких дозах более эффективно.

Побочное действие. Основным побочным проявлением платидиама является нефротоксичность, зависящая от дозы введенного препарата. Она проявляется повышением содержания мочевины, мочевой кислоты и креатинина в плазме, снижением креатининового клиренса. Обеспечение достаточной гидратации и маннитолового диуреза снижает нефротоксичность, особенно после применения высоких доз препарата. Довольно часто у больных возникают тошнота и рвота, угнетение кроветворения (умеренная лейкопения и тромбоцитопения, реже анемия) носит обычно обратимый характер. Иногда отмечаются понижение слуха (особенно у детей), нейропатии электролитные нарушения. Гепатотоксичность проявляется в обратимом повышении активности аминотрансфераз. В единичных случаях наблюдается анафилактическая реакция с тахикардией, снижением кровяного давления, одышкой, бронхоспазмом, отеком лица, гиперемией кожи, аллергическими высыпаниями. Электролитные нарушения выражены в виде гипокальциемии и гипомагнезиемии с развитием судорог жевательной мускулатуры. Иммунодепрессивное действие у больных выражается в виде подавления бласттрансформации лимфоцитов.

Противопоказания. Платидиам не рекомендуется применять у больных с заболеваниями почек, депрессией кроветворения, недостаточностью кровообращения, а также у беременных женщин и лиц, у которых после предыдущего лекарственного лечения наблюдались признаки аллергии.

Форма выпуска и хранение. Для инъекций платидиам выпускается в виде сухого стерильного лиофилизата во флаконах, содержащих по 0,01 г (10 мг) или 0,025 г (25 мг) цисплатины, 100 или 250 мг маннитола и 90 или 225 мг натрия хлорида. В упаковке по 10 флаконов. Хранить препарат необходимо в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 4 °С.

Rp.: Platidiami 0,01
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Rp.: Platidiami 0,025
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ПЛАТИН — PLATINUM

Платин является первым отечественным препаратом нового класса антибластических веществ, недавно внедренных в лечебную практику,— комплексных соединений платины. В поисках более активных и менее токсичных, чем *цис*-платина (США) или платидиам (Чехословакия), веществ среди производных платины в СССР было синтезировано соединение, по химической структуре очень близкое платидиаму. В этом соединении один водород при обеих NH_3 группах заменен на гидроксильные группы (ОН). Наличие в молекуле препарата лиофильного лиганда гидроксиламина (NH_2OH) приводит не только к повышению растворимости, но также к усилению реакционной способности комплекса *цис*-дихлородигидроксиламинплатина — неэлектролит. По своему строению платин, как и платидиам (цисплатина), является *цис*-формой неорганического соединения и представляет собой *цис*-дихлородигидроксиламин-платину:

$$\begin{matrix} HOH_2N & & Cl \\ & Pt & \\ HOH_2N & & Cl \end{matrix}.$$

Это мелкокристаллический порошок светло-желтого или с зеленоватым оттенком цвета, хорошо растворимый в воде и физиологических растворителях. По имеющимся в литературе данным, платин в 40 раз лучше растворим в воде, чем цисплатина или платидиам.

В эксперименте была доказана высокая противоопухолевая активность платина, по спектру опухолей и силе воздействия не уступающая американскому цисплатину, а при некоторых формах перевивных опухолей даже превосходящая последний. После успешных клинических испытаний в 1988 г. платин был разрешен для медицинского применения.

Термолабильность препарата позволила создать его лиофилизированную лекарственную форму, представляющую собой сухой, стерильный порошок, расфасованный в ампулы. В состав лекарственной формы кроме препарата входят также маннит и хлорид натрия, придающие изотоничность и вязкость раствору. Стабилизаторами в водном растворе служат натрия хлорид и лимонная кислота. Для внутривенного введения содержимое ампулы растворяют в 10 мл воды для иньекций.

Для снижения токсичности и повышения противоопухолевой активности предлагается вводить платин в липосомах.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Важным преимуществом отечественного платина перед платидиамом (цисплатином) является его меньшая токсичность. В эксперименте по определению летальных доз он оказался вдвое менее токсичным, чем американский и чешский аналоги (LD_{50} платина 25 мг/кг, а цисплатины или платидиама — 12 мг/кг).

Токсические дозы платина для мышей и крыс близки. Интоксикация развивается постепенно в течение 1—2 недель, при этом происходит резкое снижение массы тела животных на фоне выраженной диареи и потери воды. Животные погибают от почечной недостаточности.

Критическими органами в этом случае являются почки, тонкий кишечник, а также кроветворение. В моче появляется белок, повышается ее плотность. Морфологически определяются резкий отек ткани почек, некроз извитых канальцев, масса почек значительно увеличивается. В связи с нарушением оттока мочи проксимальные отделы канальцев превращаются в ретенционные кисты, выстланные атрофированным эпителием и сдавливающие соседние участки нефронов. В из-

витых канальцах наблюдаются признаки зернистой и вакуольной дистрофии, просвет их сужен.

В отличие от цисплатины, в острых опытах платин при однократном введении в сублетальной дозе вызывает снижение на 20 % активности серосодержащего фермента цикла фолиевой кислоты — сериноксиметилтрансферазы в селезенке.

После однократного введения животным платина в МПД потеря массы тела, регистрируемая через месяц, незначительна, поведение и общее состояние животных в норме. Однако, как и в сублетальных дозах, препарат проявляет не свойственное алкилатам побочное действие на почки и тонкий кишечник, а также на систему кроветворения. Уже через сутки у животных происходит разрушение ворсинок тонкого кишечника, эпителиальные клетки верхушек их дегенерируют, разрушаются, слущиваются, происходит оголение собственного слоя. Наряду с этим отмечена выраженная пролиферация гистиоцитарных элементов. В извитых канальцах почек наблюдаются дистрофические изменения, гибель эпителиальных клеток, появление гиалиновых цилиндров и очагов кровоизлияния. Первичное поражение дистальных отделов извитых канальцев обусловлено повышением концентрации препарата в связи с реабсорбцией в них воды. Морфологические изменения в канальцах почек обратимы.

Со стороны кроветворных органов отмечаются выраженная аплазия костного мозга, атрофия селезенки, тимуса и лимфоузлов.

В отличие от американской цисплатины, платин при многократном введении в эквивалентных терапевтических дозах не вызывает выраженной лейкопении и существенных сдвигов в относительном содержании форменных элементов крови, а также снижения плотности и состава мочи. Сердечная деятельность у животных по данным ЭКГ, а также масса органов не изменяются.

С повышением лечебной дозы вдвое (при многократном введении) у животных снижается масса тела, возникают диспепсия и изменения со стороны кроветворения. Сначала общее количество лейкоцитов крови повышается, а через месяц — уменьшается в основном за счет агранулоцитов.

У животных снижается клеточность в костном мозге, селезенке, тимусе и лимфоузлах. Указанное побочное действие препарата в субтоксических дозах преходяще, обратимо, хотя регенерация происходит медленно, а признаки повреждения обнаруживаются в течение 2 и более недель. Лейкопения и тромбоцитопения часто бывают отсроченными.

Одним из характерных побочных эффектов платина (как и цисплатины), постоянно регистрируемых у животных и осложняющих его применение в клинике, является резко выраженная нефротоксичность. Прижизненно у животных хроническая токсичность проявляется в повышении плотности мочи, а также содержания креатинина, остаточного азота и мочевины в сыворотке крови. Почки сильно увеличиваются в размерах, отечны, масса их примерно вдвое превышает нормальную. Микроскопически определяется картина нефрита. Применением водной нагрузки в период введения препарата в токсических дозах удается снизить почечную токсичность, полностью купировать проявление почечного синдрома либо ослабить его. К действию платина в терапевтических дозах ферменты печени, содержащие SH-группы (H_4-фолат-дегидрогеназа и серин-оксиметилтрансфераза), проявили резистентность.

В эксперименте платин в терапевтических дозах проявляет умеренные иммунодепрессивные свойства и лимфоцитолитическое действие на органы, содержащие иммунокомпетентные элементы. Аллергенные

свойства выражены слабо. Однако в высоких субтоксических или токсических дозах препарат приводит к выраженной иммунодепрессии. В дозе, равной LD_{10}, платин вызывает заметное снижение иммуного ответа, подавляет популяцию антителообразующих клеток (АОК) селезенки животных. Причем степень этого угнетения в значительной мере зависит от времени введения препарата (до или после антигенной стимуляции). Степень иммунодепрессивного действия платина, введенного через 24 и 48 ч после антигена, значительно (в 20—30 раз) превосходит уровень депрессии при введении его до антигенной стимуляции, одновременно с ней или спустя 72 ч после иммунизации. Оказалось, что максимальная чувствительность иммунного ответа совпадает с пиком пролиферации клеток-предшественников, вовлекаемых в деление после антигенной стимуляции. По мере приближения к пику ответа пролиферация этих клеток постепенно затухает. Из этого следует, что препарат поражает преимущественно популяцию клеток, пребывающих в митотическом цикле. Однако циклоспецифическое действие платина не ограничивается клетками, находящимися в митозе. Покоящиеся клетки (в стадии G_0) хотя и в меньшей степени, но чувствительны к препарату. Об этом свидетельствует лимфоцитолитическое действие (снижение клеточности в селезенке, лимфоузлах и тимусе), а также иммунодепрессия при введении препарата до антигена. Однако максимум иммунодепрессии обычно на порядок превосходит таковой цитолитического действия.

Платин оказывает депрессивное действие не на все реакции клеточного иммунитета животных. Даже в МПД он не вызывает подавления клеточного иммунитета у здоровых животных. Напротив в условиях курсового введения хорошо переносимых, близких к терапевтическим доз препарата наблюдается даже стимуляция реакции бласттрансформации лимфоцитов, сохраняющаяся до месяца Этот факт был подтвержден и при лечении платином онкологических больных. После успешного проведенного курса химиотерапии отмечается выраженная, хотя и кратковременная активация этой реакции. Стимуляция некоторых клеточных реакций иммунитета и появление лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг регрессирующей под влиянием платина опухоли свидетельствуют об активном участии иммунных механизмов в механизме действия препарата.

Платин по антибластической активности практически не уступает платидиаму (цисплатине). Достоинством препарата является то, что он оказывает выраженное ингибирующее действие на солидные опухоли животных Наиболее выраженное антибластическое действие препарат проявил при аденокарциноме толстого кишечника (штамм Акатол — более 80 % торможения (роста), аденокарциноме 755 (65—99 %) при карциноме легких Льюис (71—77 %) а также при высокорезистентном к химиотерапии раке преджелудка — штамм ПРЖ (более 70 %). Перевивные солидные опухоли (саркому 180, саркому 37, ОЖ) платин тормозит на 45—60 %. Значительное увеличение продолжительности жизни достигается при лейкозе L-1210 (на 88—93 %) и лейкозе La (на 62—150 %). В процессе рассасывания солидных опухолей морфологически выявляется интенсивная лимфогистиоцитарная инфильтрация в рыхлой соединительной ткани вокруг опухолевых элементов и в ее строме. В отличие от алкилирующих веществ после применения платина отсутствуют массовые явления кариорексиса и поперечные сшивки хромосом. В опухолевых клетках происходит глубокие дистрофические изменения, в итоге приводящие к их лизису. Столь интенсивная пролиферация иммунокомпетентных клеток играет важную роль в антибластическом эффекте платина. Эффективность препарата носит стойкий характер.

Имеются сведения о значительном повышении (в 2—3 раза) противоопухолевой активности платина при его совместном применении с сарколизином и проспидином. При этом в особенности увеличивается число полностью рассосавшихся солидных опухолей, а также метастатических узлов (при карциноме легких Льюис и меланоме B_{16}). После проведенной комбинированной химиотерапии животные долго живут без рецидивов.

Фармакокинетика и метаболизм. Меченый ^{191}Pt-платин при внутривенном введении неравномерно распределяется в органах и тканях мышей. Уже через 5 мин его уровень в крови и большинстве органов достигает максимальных значений. Период полувыведения радиоактивности из крови интактных животных довольно длителен и составляет около 40 ч. По уровню радиоактивной метки органы располагаются в следующем убывающем порядке: почки, кожа, селезенка, яичники, печень, тимус, надпочечники, лимфоузлы, легкие и костная ткань бедра. Наибольшие значения метки отмечаются в более поздние сроки, особенно в почках, коже, селезенке, яичниках, т. е. в органах, к которым препарат проявляет тропность и где его биологическое (токсическое или противоопухолевое) действие наиболее выражено.

Почки, яичники, селезенка, тимус характеризуются длительным и постепенным накоплением радиоактивной метки. Для платина, как и для цисплатины, почки, селезенка и печень принадлежат к органам с максимальным содержанием платины. У опухолевых животных в начальной фазе выведение изотопа из кровеносного русла происходит быстрее, чем в конечной, что обусловливает более высокий его уровень в большинстве органов по сравнению с интактными животными. Важно, что период полувыведения у опухолевых животных значительно больше, чем у интактных. Избирательного накопления меченого препарата в опухоли не происходит, хотя его резорбция из опухолевых клеток происходит очень медленно. Препарат выводится почками, причем у животных с опухолью медленнее, чем у здоровых. Через 3 сут в моче обнаруживается 31 и 37 % введенной радиоактивности соответственно.

Метод нейтронно-активационного анализа позволил детализировать ряд вопросов фармакокинетики. В эксперименте показано, что изменение концентрации платины после введения платина животным происходит по типу кратковременного плато с последующим длительным спадом для тканей эндокринных органов (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, тимус), половых желез и тонкой кишки. Причем на фоне монотонного спада в определенные промежутки времени отмечаются подъемы концентрации платины. Для тканей большинства органов отмечается степенна́я зависимость концентрации платины от времени. В период от 1 до 7 дней в ткани селезенки наблюдается монотонное возрастание содержания платина к 5-м суткам с последующим его относительным постоянством.

Сравнительно низкое содержание препарата обнаружено в ткани головного мозга. Низкий коэффициент детерминации характерен для тканей семенников и сердца, тогда как в ткани почек содержание платина высокое на протяжении 7—10 сут. Скорости выделения препарата из цельной крови, мышц, печени, желудка и лимфоузлов, легких, мочевого пузыря близки между собой.

Очищение организма от препарата обычно происходит за неделю, и для большинства тканей период полувыведения составляет не более 5 сут. Платин значительно быстрее выводится из организма чем цисплатина (платидиам).

При инкубации препарата с опухолевыми клетками наряду со связыванием с ДНК клеточного ядра значительные количества его связываются с цитоплазматическими и ядерными белками, в резуль-

тате чего происходит эластопластическая трансформация, т. е. постсинтетическая химическая модификация реактивных групп различных ферментных белков в клетке, приводящая к изменению их четвертичной структуры и каталитической активности. Платин, подобно цисплатине, реагирует с различными функциональными группами белков, в том числе с имидазольным атомом азота в гетероцикле гистидина и атомом серы в остатке метионина, концевыми NH_2 группами, S—S- и SH-группами остатков протеина. Обнаружено, что препарат в высоких дозах вызывает заметное снижение активности в селезенке серин-оксиметилтрансферазы — серосодержащего фермента цикла фолиевой кислоты, контролирующего биосинтез тимидилата и образование ДНК, хотя необратимой денатурации другого фермента этого цикла (H_4-фолат дегидрогеназы) не происходит.

Механизм действия. В опухолевой клетке платин приводит к избирательному и стойкому торможению синтеза ДНК, следовательно, деления и размножения клеток. При этом выявляются значительные изменения в структуре дезоксинуклеопротеида (ДНП) и нарушаются межмолекулярные взаимодействия белок — белок и белок — ДНК, что ведет к выраженной дестабилизации ДНК. Преимущественно связь осуществляется опосредованно через белки. Хорошо известно, что при функционировании наследственной системы клетки структурное состояние ДНК в ДНП, а также межмолекулярные взаимодействия в этих структурах играют важную роль и могут иметь существенное значение в реализации противоопухолевого действия препарата. В условиях in vivo заметное ингибирование синтеза ДНК в клетках опухоли отмечается лишь через 96 ч.

В изолированных ядрах клеток культуры карциномы яичника (CaOv) платин приводит к заметному торможению РНК-синтезирующей системы, имеющему двухфазный характер. Вслед за быстрой первой наступает вторая, сравнительно медленная, фаза, практически завершающаяся через 1 ч после инкубации. При этом в концентрации, обеспечивающей цитотоксический и противоопухолевый эффект, платин приводит к торможению синтеза РНК-синтезирующей системы на 60—80 %. При высоких концентрациях препарата можно достичь полного торможения синтеза РНК.

Этот факт свидетельствует о прямом действии влияния платина на РНК-полимеразу а не на матричную активность ДНК.

В реализации эффекта препарата принимают участие гистоновые белки в составе нуклеосом. Препарат взаимодействует с гистоном H1, а также с гистонами H2A и H2B, продуцируя межмолекулярные мостики участвующие в образовании ядра нуклеосом. При этом усиливаются агрегация гистонов и степень их поляризации. Это приводит к изменениям не только в структурном комплексе гистон — ДНК, но и в функционировании ДНК в клетке.

Изменения структурных единиц хромосом, выявленные на клетках китайского хомяка, приводят к нарушению их функции, множественным фрагментациям, обменным аберрациям хроматидного типа, что свидетельствует о цитотоксическом эффекте препарата. Предполагается что платин в первую очередь действует не на хромосомы, а на другие клеточные органеллы, в частности на лизосомы. Разрушение хромосом ведет к высвобождению некоторых ферментов и перевариванию клеткой собственных хромосом, что и проявляется в виде множественных фрагментаций.

Высказывается мнение, что препарат влияет и на процессы промежуточного метаболизма других компонентов клетки, приводя к нормализации ее гомеостаза нарушенного опухолевым процессом. Обнаружено, что у опухоленосителей происходят интенсивный распад

тканевых белков, нормализация активности внутритканевых протеолитических ферментов — щелочной и кислой протеиназ печени.

На модели опухолевых клеток асцитного рака Эрлиха показано, что при существенном уменьшении объема асцитической жидкости и общего числа клеток опухоли первые цитологические признаки повреждения опухолевых клеток и лейкоцитов животных-опухоленосителей появляются уже через 6 ч после введения препарата и выражаются в пикнозе ядер, отсутствии фигур деления, появлении единичных гигантских клеток. В последующее время цитологические признаки повреждения усиливаются, однако цитотоксический эффект не связан со специфическим влиянием на определенные фазы митотического цикла.

Показания к применению. Платин применяют у взрослых при злокачественных герминогенных опухолях яичка (тератобластома, эмбриональный рак, семиномы, опухоли неоднородного строения), при раке яичников, опухолях головы и шеи, диссеминированной меланоме. Препарат с успехом можно включать в различные схемы комбинированной химиотерапии.

Способ применения и дозы. Для инъекции раствор платина готовят ex tempore путем растворения содержимого ампулы (15 или 30 мг) в 5 или 10 мл воды для инъекций соответственно. Полученный раствор добавляют к 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводят препарат внутривенно в дозе 60—100 мг/м^2 капельно, медленно (по 40 капель в минуту) ежедневно в течение 4—5 дней.

При хорошей переносимости и отсутствии у больных каких-либо проявлений токсичности повторные курсы терапии проводят с интервалом в 3—4 недели, но не более 3 курсов за цикл.

Лечение необходимо проводить под регулярным контролем функции почек, печени и состояния кроветворения. У больных исследуют мочу, содержание мочевины, мочевой кислоты, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов крови. В связи с возможностью отсроченного действия препарата на гемопоэз анализы следует проводить в течение месяца после окончания курса химиотерапии.

Побочное действие. В период лечения больных платином возможны диспептические расстройства (анорексия, тошнота, рвота), умеренная гемотоксичность (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), нарушения функции печени. Иногда у больных могут возникать общая слабость, головная боль, стоматит, флебиты, признаки ото- и нейротоксичности, псевдоаллергические реакции, не сопровождающиеся изменением иммунологических показателей. Возникающие побочные реакции обратимы.

При появлении почечной токсичности (протеинурии, микрогематурии, цилиндрурии), повышении содержания мочевины свыше 7,5 ммоль/л, креатинина более 115 ммоль/л, мочевой кислоты более 400 ммоль/л, а также уменьшении общего количества лейкоцитов ниже 3 · 10^9/л, а тромбоцитов менее 120 · 10^9/л лечение препаратом следует прекратить и применить средства для нормализации этих показателей.

При наличии отсроченного угнетения кроветворения интервалы между последующими курсами увеличивают до 5—6 недель. Для снижения количества побочных изменений в клинике используют предварительную гипергидратацию или форсированный диурез.

Противопоказания. Применение платина противопоказано при общем тяжелом состоянии больных в терминальной стадии заболевания, острых и хронических заболеваниях почек с нарушением их

функции, при выраженных лейко- и тромбоцитопении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения а также при сердечно-сосудистой недостаточности. Препарат не следует применять беременным женщинам, а также сочетать его с лекарствами, проявляющими нефро- или ототоксичность, например с аминогликозидными или цефалоспориновыми антибиотиками, стрептомицином и др.

Форма выпуска и хранение. Платин выпускают в виде лиофилизированного порошка, помещенного в стерильные стеклянные ампулы, содержащие по 0,015 или 0,03 г препарата. В каждой упаковке по 10 ампул. Препарат хранят в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Platini 0,015 (0,03)
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ПОДОФИЛЛИН — PODOPHYLLINUM

Синоним: Podophyllotoxin.

Подофиллин представляет собой смесь природных соединений, полученных из корневищ подофилла щитовидного (Podophyllum peltatum L.) семейства барбарисовых и других видов подофилла. Содержит не менее 40 % подофиллотоксина, а также α- и β-пелтатины. Слабо растворим в физиологических растворителях. Представляет собой аморфный порошок от желто-коричневого до желто-зеленого цвета со специфическим запахом.

Подофиллин

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Подофиллин — довольно токсичный препарат, обладающий выраженной цитостатической активностью. По действию напоминает колхицин. Он подавляет рост активно пролиферирующих тканей в организме и тормозит в эксперименте развитие папиллом, вызванных у животных различными канцерогенными веществами при наружном смазывании ими кожи. Отмечено также выраженное лейкопеническое действие препарата, угнетение лимфопоэтической ткани в селезенке лимфоузлах, семенниках, тимусе. Препарат оказывает также слабительное и желчегонное действие, раздражает слизистые оболочки, особенно конъюнктиву.

Механизм действия. Основным в механизме антибластической активности подофиллина признается угнетение синтеза нуклеиновых

кислот. Он проявляет антимитотическое действие, задерживая митотическое деление клеток на стадии метафазы.

В культуре опухолевых клеток штамма Hela обнаружено, что подофиллин уже через несколько минут приводит к ингибированию включения меченого тимидина в ДНК на 75 %, меченого уридина в РНК — на 8, а лейцина в белки — на 20 %. Все эти биологические эффекты обратимы и в значительной мере дозозависимы.

При электронномикроскопическом исследовании отмечены дискомплексация микротрубочек и уменьшение их количества При этом транспорт нуклеозидов существенно не изменяется.

Показания к применению. Применяют подофиллин как вспомогательное средство при папилломатозе гортани и папилломах мочевого пузыря. Имеются сведения о применении препарата при лечении лимфангиом.

Способ применения и дозы. При папилломатозе гортани у детей сначала удаляют папилломы хирургическим путем а затем 1 раз в 2 дня смазывают участки слизистой оболочки на месте удаления папиллом 15 %-м спиртовым раствором подофиллина. Курс лечения состоит из 14—16 смазываний. У детей в возрасте до 1 года следует применять препарат с осторожностью.

У взрослых гортань в месте расположения папиллом смазывают 30 %-м спиртовым раствором подофиллина 10 раз затем их удаляют и вновь это место смазывают препаратом 20 раз. При отсутствии воспалительной реакции смазывания производят ежедневно, а при наличии воспаления — 1 раз в 2—3 дня.

Подофиллин применяют также при небольших типичных и атипичных папиллярных фиброэпителиомах мочевого пузыря При этом в мочевой пузырь вводят через катетер 1, 4 8 или 12 %-ю суспензию подофиллина в вазелиновом масле в количестве 100 мл на 30—40 мин или на 1—2 ч с недельным перерывом между инстилляциями препарата. После вливания больной должен некоторое время лежать на одном, а затем на другом боку С целью профилактики рецидивов папиллом мочевого пузыря подофиллин применяют в сочетании с электрокоагуляцией.

Побочное действие. При применении подофиллина ощущается жжение в мочевом пузыре, которое проходит после выведения препарата. При смазывании подофиллином гортани могут появиться тошнота, рвота, расстройства пищеварительного тракта — в таких случаях лечение препаратом прекращают.

Форма выпуска и хранение. Препарат выпускают в виде порошка. Сохраняют подофиллин в стеклянных, хорошо укупоренных банках темного цвета при температуре не ниже 0 °С и не выше 20 °С в сухом месте. В упаковке 100 или 200 г препарата.

При работе с препаратом (приготовлении раствора, взвеси) рекомендуется работать в очках во избежание попадания его на конъюнктиву глаз.

Rp.: Podophyllini 100,0 г
D. S. Для наружного применения по назначению врача.

ПРОЛОТЕСТОН — PROLOTESTONUM

В поисках активных стероидных препаратов для лечения рака молочной железы были предприняты исследования по синтезу производных 2-α-метилдигидротестостерона. При эстерификации стероидных соединений различными кислотами были получены гормональные препараты, характеризующиеся высокой активностью и длительностью действия.

Пролотестон состоит из 4 производных андростанового ряда и представляет собой смесь 2-α-метилдигидротестостерона и его эфиров - пропионового (т. е. медротестрона пропионата), капронового и энантового в соотношении 1 : 2 : 4 : 7.

Для медицинского применения используют масляные растворы препарата — прозрачную маслянистую жидкость светло-желтого цвета.

По биологическим свойствам пролотестон близок медротестрону пропионату, но выгодно отличается от последнего тем, что оказывает пролонгированное действие.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Пролотестон относится к практически нетоксичным препаратам. При однократном внутримышечном введении его мышам в максимально возможной дозе 5 000 мг/кг массы тела препарат не оказывает токсического действия. После длительного (на протяжении 3-х месяцев) хронического введения его крысам-самцам в дозе 100 мг/кг 1 раз в 2 недели (в режиме, приближенном к клиническим условиям) существенных токсических проявлений также не выявлено. В некоторых органах (печень, почки, сердце, надпочечники) наблюдалось лишь полнокровие, которое имело место и у контрольных животных, получавших инъекции оливкового масла. В то же время после введения животным в такой же постановке опыта медротестрона пропионата в большинстве паренхиматозных органов наступали значительные патологические изменения.

В отличие от других стероидных препаратов пролотестон при длительном введении в дозах 30—100 мг/кг не оказывает повреждающего действия на мозговой слой надпочечников морских свинок, но при этом существенно угнетает их глюкокортикоидную функцию. Содержание же 17-оксикортикостероидов в плазме крови не изменяется.

После успешно проведенного курса химиотерапии пролотестоном у животных не выявлено нарушений функционального состояния и структурных морфологических изменений в печени. Печень сохраняет дольчатое строение без признаков дискомплексации и выраженных явлений дистрофии. Существенных изменений в других жизненно важных органах также не обнаружено. Высказывается мнение, что под влиянием препарата снижается опухолевая интоксикация организма.

Для оценки противоопухолевой активности пролотестона в эксперименте были проведены исследования на модели гормонозависимых опухолей молочных желез индуцированных 9, 10-диметил-1,2-бензантраценом, у крыс линии Вистар. По морфологическому строению большинство возникших после введения канцерогена опухолей представляли собой карциномы. Гормонореактивность модели определена путем изучения эффективности кастрации и лечения тестостеронпропионатом.

В дозе 14 мг при введении 1 раз в 2 недели в течение 30 дней пролотестон проявил высокую противоопухолевую активность у крыс с индуцированными опухолями молочных желез, вызвав полную регрессию их у 75 % животных. Важным преимуществом препарата является его свойство оказывать пролонгированное действие. Редкие инъекции его (1 раз в 2 недели) наряду с выраженным антибластическим эффектом выгодно отличают пролотестон от других гормональных препаратов андростанового ряда.

При испытании на моделях перевивных злокачественных опухолей препарат не проявил антибластической активности у животных с саркомой 180, меланомой Гардинга — Пасси, саркомой 37, карциномами молочной железы 755 мышей и РЖМ-1 крыс, а также раком шейки матки РШМ-5.

В случае же сочетанного применения с сарколизином пролотестон оказывает стимулирующее действие на его антибластическую активность вплоть до полного рассасывания ряда перевивных опухолей и заметно ослабляет токсические проявления сарколизина со стороны пищеварительного тракта.

Механизм действия. В антибластической активности пролотестона важную роль играют эндокринные механизмы и изменение гормонального статуса в организме — носителе опухоли.

В эксперименте показано, что пролотестон обладает сравнительно слабым андрогенным и высоким анаболическим действием. Анаболический индекс (соотношение анаболической и андрогенной активности) препарата составляет 2,0 ед., что почти в 4 раза выше, чем этот индекс у медротестрон-пропионата (0,57 ед.). Выраженное угнетение глюкокортикоидной функции надпочечников не может не сказаться на изменении эндокринного состояния, что наряду с сохранением содержания 17-оксикортикостероидов в плазме крови может быть обусловлено замедлением их метаболического клиренса.

Не исключено, что предотвращение повышенной выработки глюкокортикоидов надпочечниками под влиянием пролотестона может оказаться одним из положительных факторов при химиотерапии этим препаратом. Известно, что развивающийся по мере старения организма сдвиг коэффициента глюкокортикоиды / половые стероиды в сторону повышения играет определенную роль не только в ослаблении механизмов иммунитета, но и в развитии таких заболеваний как атеросклероз, диабет, а также некоторых злокачественных новообразований.

Показания к применению. Пролотестон — гормональный препарат, обладающий андрогенными и анаболическими свойствами с пролонгированным действием. Показания к лечению такие же, как и для медротестрона пропионата.

Применяют его у больных с распространенными формами неоперабильного первичного рака молочной железы, а также при рецидивах и метастазах этой опухоли после оперативного ее удаления.

Назначают препарат главным образом женщинам с сохраненным менструальным циклом или при менопаузе до 5 лет.

Пролотестон более эффективен после двусторонней овариэктомии или подавлении функции яичников облучением.

Способ применения и дозы. Вводят препарат больным внутримышечно по 1 или 2 мл 35 %-го масляного раствора (0,35—0,7 г) 1 раз в 2 недели непрерывно в течение длительного времени.

Побочное действие. В период лечения пролотестоном у больных женщин возможно развитие явлений вирилизации: охриплость голоса, задержка жидкости в организме и увеличение массы тела, избыточный рост волос. При длительном применении препарата могут наблюдаться гиперкальциемия и гиперкальциурия, нарушения сердечной деятельности, у отдельных больных — токсический гепатит с холестатической желтухой. В этих случаях лечение необходимо временно прекратить.

Противопоказания. Препарат не следует применять в терминальной стадии заболевания, при острых заболеваниях печени и почек, нарушении функций сердечно-сосудистой системы и при гиперкальциемии.

Форма выпуска и хранение. Пролотестон выпускают в виде масляного 35 %-го раствора в ампулах по 1 мл (0,35 г препарата). Хранят препарат в обычных условиях по списку Б.

Rp. Sol Prolotestoni oleosi 35 % — 1,0 мл
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутримышечных инъекций.

ПРОСПИДИН — PROSPIDINUM

Синонимы: Prospidii Chloridum, Prospidium Chloride, Prospidin.

Проспидин — оригинальный отечественный препарат, при синтезе которого в качестве носителя галогеналкиламинных группировок использована трициклическая пиперазиновая система.

По химическому строению препарат имеет некоторое сходство с бис(2-хлорэтил)аминами, однако существенно отличается от них тем, что сложная гетероциклическая часть молекулы содержит четвертичные атомы азота, а вместо хлорэтильных радикалов имеются хлороксипропильные группы, присоединенные к двум полярно расположенным атомам азота. Сходство строения проспидина с хлорэтиламинами позволяет некоторым авторам отнести его к соединениям алкилирующего типа действия. Однако наличие связи ди-(2-хлорэтил)-аминогруппы с гетероциклом (диспиротрипиперазиний), т. е. трициклической

$$\left[\begin{matrix} CH_2Cl \\ | \\ HC-CH_2-N \\ | \\ OH \end{matrix}\ \text{(диспиротрипиперазиний, } N^+ N^+ \text{)}\ \begin{matrix} CH_2Cl \\ | \\ N-CH_2-CH \\ | \\ OH \end{matrix}\right]\cdot 2Cl^-\cdot H_2O$$

Проспидин

пиперазиновой системой как носителя этой алкилирующей группировки, придает препарату специфичность.

Проспидин — это дихлорид N, N‴-ди(γ-хлор-β-оксипропил)-N′, N″-диспиротрипиперазиния. Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом формальдегида, легко растворим в воде и очень слабо растворим в спирте. Проспидин имеет растянутую температуру плавления. Он устойчив при хранении в сухом состоянии, а в водных растворах постепенно разлагается.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. По биологическим свойствам и механизму антибластической активности проспидин значительно отличается от алкилирующих соединений. Одним из существенных преимуществ этого нового отечественного препарата является его относительно малая токсичность и большая широта терапевтического действия, выявленная в эксперименте и подтвержденная в клинике.

Проспидин значительно менее токсичен, чем другие известные антибластические вещества.

Химиотерапевтический индекс препарата в 2—5 раз выше, чем у других близких по строению антибластических веществ. После применения проспидина в летальных дозах у животных уже в первые минуты развивается интоксикация, проявляющаяся в учащении сердцебиения, резкой одышке, экзофтальме, периодическом сокращении отдельных пучков мышц конечностей и спины. Через 10—25 мин эти симптомы постепенно проходят. В дальнейшем у животных развиваются общая слабость, вялость, диарея. Гибель животных наступает обычно через 9—11 сут после введения препарата при явлениях истощения.

В условиях острого опыта под влиянием проспидина функции сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы существенно не изменяются. На изолированные гладкомышечные органы препарат оказывает слабое спазмолитическое действие. После применения препарата в токсических дозах отмечаются нарушение проницаемости клубочков и дегенерация эпителия извитых канальцев почек. Возни-

кающие в органах структурные изменеиия обратимы, и у выживших животных они постепенно самопроизвольно исчезают. В МПД проспидин вызывает лишь повышение диуреза у животных на 45—50 % и незначительную гипоплазию лимфоидной, в меньшей мере — миелоидной ткани. Кролики оказались более чувствительными к препарату, чем мыши и крысы.

Проспидин обладает кумулятивным действием. При внутривенном примеиении препарата в виде 5 %-го и 10 %-го водных растворов и введении его в конъюнктивальный мешок глаза кролика он не проявляет местно-раздражающего действия.

Противоопухолевая активность проспидина доказана на широком спектре перевивных злокачественных опухолей эпителиального, соединительнотканного и лимфоидного происхождения, а также лейкозов животных Особенно чувствительны к препарату опухоли соединительнотканного происхождения — саркома Йенсена, саркома М-1, карциносаркома Уокера, саркома 45 и саркома 536 крыс, саркома 180 и лимфосаркома ЛИО-1 мышей. При ряде эпителиальных опухолей и лейкозах ие обнаружено выраженной активности препарата. Проспидин не проявил существенного эффекта в отношении некоторых опухолей человека (рак толстого кишечника, опухоль Вильмса, саркома Юинга, хорнонэпителиома матки), перевитых бестимусным мышам. Проспидин усиливает антибластическое действие ионизирующего излучения. При введении препарата животным с перевивной саркомой ИМР-1 за 2 ч до облучения процент торможения роста опухоли повышается с 41—50 до 100 %, при этом 67 % животных полностью излечиваются.

В терапевтической дозе препарат не вызывает структурных нарушений в органах животных Умеренные изменения микроструктуры гипопластического характера отмечаются лишь после введения проспидина в дозе, равной LD_{50}. Более чувствительными к действию препарата оказались вилочковая железа селезеика. костный мозг и почки. Влияние проспидина в токсических дозах иа тимико-лимфоидную систему сходно с действием препаратов группы хлорэтиламинов. Увеличение массы надпочечников после введения препарата в полулетальной дозе рассматривается как проявление стрессовой реакции. В других эндокринных органах под влиянием проспидина в LD_{50} структурных нарушеиий не обнаруживается, однако выявлены изменения функционального порядка. В терапевтической дозе препарат даже улучшает функциональное состояние щитовидной железы и гипофиза.

В оптимальных терапевтических дозах проспидин практически не угнетает кроветворение, и в частности лейкопоэз, что выгодно отличает его от ряда других препаратов. Иммунодепрессивные свойства проспидина выражены слабо и проявляются лишь при применении препарата одновременно с активиой сенсибилизацией животных.

Фармакокинетика и метаболизм. Фармакокинетика проспидина имеет принципиальные отличия и особенности. Характерное свойство ^{14}С-проспидина (метка в оксихлорпропильной группе) — быстрое исчезновеиие из крови безопухолевых животных. Уже через 2 мин после однократного внутривенного введения меченого препарата в дозе 500 мг/кг в плазме крови полярографически определяется лишь треть радиоактивности меченого проспидина, а через 2 ч — лишь следы метки. При радиометрическом методе исследования уровень меченого препарата несколько выше. Через 5 мин выявляется несколько более половины (55 %), через 15 мин — 39 а через 2 ч — 1,3 % введенного изотопа. Для 85 % введенного радиоактивного препарата период полувыведения составляет 15 мин, для 10 % — 1,5 ч, а для 4 % — 6 ч.

С помощью радиохроматографии показано, что уже через 5 мин

наряду с неизменным препаратом в небольшом количестве в течение 1 ч появляются его меченые, но еще не идентифицированные продукты биотрансформации, которые довольно быстро исчезают из кровеносного русла. Через 6 ч препарат и его метаболиты в сыворотке крови не определяются. Причиной столь быстрого выведения ^{14}C-проспидина из крови, по-видимому, является то, что он слабо связывается с сывороточными белками и циркулирует в кровеносном русле преимущественно в свободном состоянии. Лишь около 7 % введенного препарата связывается с кислотонерастворимыми белками сыворотки. Причем, в отличие от других соединений алкилирующего типа действия, проспидин примерно в одинаковой степени реагирует с альбуминами и глобулинами.

Распределение радиоактивной метки в организме в значительной мере зависит от путей поступления ^{14}C-проспидина. После однократного внутривенного введения меченого препарата интактным животным отмечается неравномерное поступление его и продуктов биотрансформации в органы и ткани. Высокий и медленно исчезающий уровень радиоактивности обнаруживается в дыхательных органах (гортани, трахее, крупных бронхах), преимущественно в цитоплазме клеток гиалинового хряща, надхрящнице, в межуточном веществе и слизистой оболочке. Уже в первые 5—15 мин значительная радиоактивность определяется в почках, легких, коже, кишечнике, поджелудочной железе, костной ткани. Сравнительно низкое содержание меченого ^{14}C-проспидина и продуктов его метаболизма определяется в печени, селезенке и лимфатических узлах. В течение получаса содержание метки в органах и тканях быстро уменьшается. По удельной радиоактивности в ранние сроки после введения проспидина ткани гортани, трахеи и бронхов уступают лишь тканям почек, легких, кишечника и кожи, в которых обнаруживается наибольшее количество ^{14}C-изотопа. Радиоактивность в органах дыхательных путей не изменяется в течение 5 сут, что связано с низким уровнем их метаболизма. Эти данные хорошо коррелируют с высокой эффективностью проспидина при лечении больных раком гортани и папилломатозом верхних дыхательных путей. Особенно резкое снижение радиоактивности отмечается в гипофизе, кишечнике, легких, семенниках, головном мозге, щитовидной железе, в костной ткани, поджелудочной железе, почках, коже и селезенке. В остальных органах (печени, сердце, мышцах, надпочечниках, тимусе, лимфоузлах) происходит равномерное и постепенное снижение радиоактивной метки.

Выявлены особенности распределения ^{14}C-проспидина и в более поздние сроки. Через 2 ч содержание препарата и его метаболитов в различных органах и тканях, за исключением почек, приблизительно одинаково. Значительное количество ^{14}C в почках (до 10 % исходного) удерживается в течение суток, а иногда и более. Предполагается, что выявляемое в органах незначительное содержание изотопа обусловлено его связыванием с тканевыми белками, а высокая концентрация метки в почках — быстрым выведением препарата и метаболитов из организма.

После однократного внутривенного введения ^{14}C-проспидина интактным животным основное количество изотопа выводится преимущественно почками, меньшее — через пищеварительный тракт. В течение первых суток 70—80 % меченого препарата и продуктов его биотрансформации обнаруживается в моче и лишь до 7 % — в кале. В неизмененном виде бо́льшая часть ^{14}C-проспидина выводится в течение первого часа, а спустя 6 ч препарат в моче не выявляется.

Способ введения ^{14}C-проспидина обусловливает особенности его распределения. При пероральном введении по сравнению с внутри-

венным отмечаются значительно более низкие (в несколько десятков раз) уровни удельной радиоактивности органов и тканей и более медленное выведение из них изотопа. Наибольшая удельная радиоактивность определяется в стенке желудка Из пищеварительного тракта меченый проспидин всасывается довольно быстро, но в небольшом количестве (около 20 %), и уже через 5 мин обнаруживается во всех органах. Через 15 мин максимум накопления ^{14}C-метки определяется в крови, легких, селезенке, почке, коже, костной ткани. К этому времени уровень изотопа в стенке тонкого кишечника, где, по-видимому, продолжается всасывание ^{14}C-проспидина, повышается.

При пероральном применении ^{14}C-проспидина порядок расположения органов по степени его накопления изменяется. После пищеварительного тракта наибольшая радиоактивность определяется в печени, куда меченый препарат попадает, вероятно, через систему воротной вены.

При нанесении ^{14}C-проспидина на кожу в виде 10 %-й мази он диффузно по ходу волосяных фолликулов проникает через неповрежденную кожу и задерживается в зернистом и базальном слоях эпидермиса, стенке волосяных фолликулов и особенно фибробластах собственно кожи. Об интенсивности всасывания и поступления препарата в более глубокие слои кожи свидетельствует значительный уровень радиоактивности на месте нанесения мази и постепенное его повышение в течение 1 ч. Препарат и радиоактивные продукты его метаболизма довольно быстро но в небольших количествах обнаруживаются в крови и органах, причем уровень радиоактивной метки в них во много раз ниже, чем при внутривенном введении, и в 2—3 раза ниже, чем при пероральном.

После ежедневного четырехкратного введения проспидина животным содержание ^{14}C-изотопа после каждой последующей инъекции существенно не изменяется в большинстве органов и тканей, что может свидетельствовать об отсутствии кумулирующего действия препарата и продуктов его биотрансформации. Исключение составляют печень, почки и легкие, где уровень радиоактивности с каждой последующей инъекцией возрастает что по-видимому, связано с выделительной и детоксикационной функциями этих органов.

Характер распределения и выведения меченых продуктов метаболизма у крыс с саркомой 45 мало чем отличается от такового у интактных крыс ^{14}C-проспидин так же быстро и примерно за такое же время исчезает и крови Уже через 5 мин в крови определяется 51 % введенной радиоактивной метки. В дальнейшем снижение ее происходит несколько медленнее. Так же быстро и неравномерно препарат выводится из крови опухолевых животных причем сохраняется почти такой же порядок расположения органов по уровню радиоактивности. Различия в основном касаются уровня метки в органах и тканях и скорости выведения из них ^{14}C-изотопа.

Относительно высокая концентрация меченого препарата обнаруживается в опухоли (саркома 45). Уже через 5 мин после введения уровень изотопа в опухоли соответствует таковому в крови и превышает его в остальных органах в 1,5—3 раза, но ниже радиоактивности в ткани почек в 10 раз и легких в 2 раза. Через 30 мин после введения уровень меченого проспидина в опухолевой ткани в 1,5—2 раза превышает уровень его в крови. В дальнейшем происходит постепенное снижение радиоактивности, и через 6 ч она составляет 0,6 % исходной величины. Все это свидетельствует об избирательности в накоплении ^{14}C-проспидина и продуктов его превращения в опухолевой ткани, что коррелирует с высокой чувствительностью саркомы 45 к этому препарату.

Имеются некоторые особенности в распределении ^{14}C-проспидина меченного по диспиротрипиперазиниевой части его молекулы. Если в первые полчаса не отмечается различии в уровне радиоактивности, то уже через час концентрация препарата, меченного по диспиротрипиперазинию, в большинстве органов и тканей значительно превышает уровень препарата, меченного по γ-хлор-β-оксипропильной группе. В дальнейшем, до 6 ч, это различие в уровне метки продолжает увеличиваться. Из этого следует, что в интервале времени 1—6 ч под влиянием ферментных систем в органах и тканях преобладают процессы, приводящие к отщеплению от молекулы проспидина γ-хлор-β-оксипропильной группы, которая в виде радиоактивных метаболитов постепенно выводится из организма. Диспиротрипиперазиновый же фрагмент молекулы препарата накапливается в организме.

Внутриклеточное распределение меченого проспидина сходно с таковым других препаратов. ^{14}C-проспидин и меченые продукты биотрансформации после внутривенного введения очень быстро проникают в клетки как опухолевой, так и нормальных (печень, селезенка) тканей крыс с саркомой 45 и неравномерно распределяются между внутриклеточными структурами. Радиоактивная метка определяется уже через 5 мин во всех субклеточных фракциях — ядерной, митохондриальной и микросомальной, однако основное количество ^{14}C-изотопа обнаруживается в цитоплазме клеток.

Для проспидина характерен относительно более высокий уровень метки в митохондриальной и мембранной фракциях клеток опухоли и печени, однако содержание меченых препарата и его метаболитов в митохондриях клеток опухоли ниже, чем в печени, что отличает его от алкилирующих веществ.

Изучение метаболизма проспидина показало, что при гидролизе его эпоксиформы в качестве конечного продукта гидролиза образуется дихлорид N, N‴-ди (β, γ-диоксипропил)-N′, N″-диспиротрипиперазиния. Гидролиз проспидина сопровождается отщеплением двух молекул HCl и образованием в качестве конечного продукта реакции дипротонированной формы диола. Не исключено, что в метаболизме проспидина принимают участие митохондриальные ферменты. Уровень изотопа в ядерной фракции клеток печени повышается в течение получаса в 1,5—2 раза и продолжает увеличиваться в течение первых суток.

Механизм действия. В механизме противоопухолевой активности проспидина важная роль принадлежит структурным элементам его молекулы, в частности наличию галогена в γ-хлор-β-оксипропильных группах, а также диспиротрипиперазиниевой системы с двумя четвертичными атомами азота.

У животных с саркомой 45 после введения проспидина в ядрах опухолевых клеток содержание ДНК одинаково по сравнению с контрольными. Это отличает проспидин от противоопухолевых препаратов алкилирующего типа действия которые в большинстве случаев приводят к уменьшению содержания ДНК и РНК в клетках. Об этом же свидетельствует постоянство вязкости растворов ДНК, аэробного и анаэробного гликолиза и дыхания. Не выявлено также существенных различий в активности растворимой АТФ-азы в опухоли, селезенке и тимусе опухолевых животных и продолжительности фаз митотического цикла гепатоцитов регенерирующей печени мышей после частичной гепатэктомии.

Существует точка зрения, что важная роль в механизме действия препарата принадлежит мембранам. Основанием для такого предположения служит то, что в молекуле проспидина имеются четвертичные атомы азота, которые труднее проникают через биологические мембраны, чем третичные. Влияние препарата на опухолевый рост объясняют

его взаимодействием с плазматической мембраной, участвующей в регуляции деления клетки. Предполагается, что избирательность действия проспидина определяется различиями в структуре и функциях плазматических мембран опухолевых и нормальных клеток.

Высказывается также мнение, что проспидин вообще не проникает в опухолевую клетку, а оказывает существенное воздействие на ее ионный гомеостаз (уменьшение переноса ионов K и Na). Это приводит к нарушению абсолютной концентрации ионов в клетке и нормального соотношения K/Na, что в свою очередь может сказаться на активности ряда ферментных систем, биосинтезе ДНК и протекании многих жизненно важных для клетки биохимических процессов. Не исключено, что проспидин оказывает повреждающее действие на рецепторные зоны мембран, включающие встроенные в нее молекулы ферментов. В этом плане наибольший интерес представляет аденилциклаза (АЦ) — фермент, катализирующий образование циклического аденозин-3,5-монофосфата из АТФ.

В механизме противоопухолевого действия проспидина определенное значение придается антимитотическому эффекту. Торможение роста саркомы 45 на 58—64 % приводит к существенному снижению митотической активности опухолевой ткани и повреждению хромосомного аппарата. Хромосомные аберрации выражаются в отставании хромосом, возникновении хромосомных мостиков и фрагментации. Преимущественным типом повреждения хромосом в метафазе опухолевых клеток являются делеции, количество которых составляет 80 %. Количество метафаз с транслокациями среди других типов аберраций обычно невелико и составляет 10—20 %.

Эффективность проспидина зависит от фазы митоза. При введении препарата за 5 ч до подъема митотической активности антибластическое действие выше, чем на фоне ее снижения.

Проспидин не изменяет скорость индуцированной пролиферации и продолжительность фаз митотического цикла гепатоцитов регенерирующей печени мышей после ее частичной гепатэктомии, а также количества митозов в клетках роговицы глаза и костного мозга крыс с саркомой 45. В опухолевых клетках число патологических митозов в первые сутки увеличивается особенно резко. Наиболее чувствительными к проспидину оказались делящиеся клетки в фазе G_1, тогда как в фазе G_2 они способны завершить клеточное деление.

В механизме цитотоксического действия проспидина важная роль принадлежит его реакции с сульфгидрильными группами опухолевой и нормальной тканей.

В эксперименте установлено, что противоопухолевая активность проспидина находится в зависимости от функционального состояния эндокринных органов и, в частности, опосредуется через систему гипофиз — щитовидная железа. Это подтверждается данными об усилении антибластической активности препарата у животных с удаленными гипофизом и щитовидной железой при отсутствии повышения его токсического влияния на организм. Напротив, введение трийодтиронина совместно с проспидином приводит к снижению и даже снятию противоопухолевого эффекта препарата.

Проспидин при многократном введении не изменяет, а иногда оказывает слабое стимулирующее действие на активность неспецифических оксидаз печени и ее метаболическую активность.

На фоне выраженного антибластического эффекта после терапии проспидином отмечается увеличение содержания общего белка, в основном за счет γ,α_2- и β-глобулиновой фракций.

В терапевтических дозах проспидин после внутрибрюшинного введения крысам с саркомой 45 не изменяет активность растворимой АТФ-

азы в опухоли, селезенке и вилочковой железе. Он в МПД уменьшает активность рАТФ-азы в селезенке и кратковременно увеличивает в опухоли.

Таким образом, по механизму биологического действия проспидин заметно отличается от препаратов алкилирующего типа. Отличия затрагивают иммунологические механизмы, фармакокинетику, фармакодинамику, характер влияния на внутриклеточные процессы (дыхание и гликолиз), а также активность растворимой АТФ-азы и проницаемость плазматических мембран опухолевых клеток.

Показания к применению. В клинике проспидин проявляет высокую противоопухолевую активность при раке гортани и злокачественных опухолях глотки, при папилломах верхних дыхательных путей, первичном ретикулосаркоматозе кожи, ангиосаркоме Капоши, всех формах грибовидного микоза, при двусторонних ретинобластомах и III стадии односторонней ретинобластомы.

Особенно выраженный клинический эффект отмечается после химиотерапии больных раком гортани. Значительное субъективное улучшение и объективное уменьшение размеров опухоли (вплоть до полной ее регрессии) наблюдаются у 70 % больных. У большинства пациентов, страдающих ангиосаркомой Капоши и ретикулезом кожи, наступает выраженное клиническое улучшение, а иногда и полное выздоровление. Эффект более выражен при сочетании проспидина с кортикостероидами (преднизолоном, триамцинолоном или дексаметазоном).

В сочетании с облучением проспидин с успехом применяют для лечения ретинобластомы у детей.

У онкологических больных проспидин проявляет также отчетливое противовоспалительное действие: при выраженном лейкоцитозе и повышенной скорости оседания эритроцитов наступает нормализация этих показателей. В клинике выявлены гипотензивные свойства препарата.

Препарат может применяться в сочетании с лучевой терапией и другими цитостатиками, а при папилломатозах гортани и трахеи — в виде аэрозольных ингаляций после оперативного удаления папиллом.

Способ применения и дозы. Проспидин применяют в виде лиофилизированного порошка внутривенно, внутримышечно или местно, а также в виде 30 %-й или 50 %-й мази. Внутривенное введение несколько более эффективно, чем внутримышечное. Возможно также внутриартериальное введение препарата. Разовая, или суточная, доза может колебаться в зависимости от общего состояния больного распространенности опухолевого процесса и переносимости препарата от 0,1 до 0,4 г (100—400 мг). Инъекции проспидина производят ежедневно, через день или два раза в неделю.

Лечение обычно начинают с небольшой дозы — 100 мг препарата. Через 3—6 дней дозу можно повысить до 150—250 мг и более. Курсовая доза составляет от 3 до 6 г (3000—6000 мг). Оптимально применение препарата в дозе 300—400 мг через день или по 200 мг ежедневно. Иногда используют дробный режим терапии — проспидин вводят в высокой дозе (по 800—1000 мг) внутримышечно один раз в 5 дней.

Детям проспидин назначают из расчета 3—6 мг/кг. Первая разовая доза составляет 30 мг препарата, а затем в зависимости от веса ребенка его вводят внутривенно однократно от 40 до 120 мг 5 раз в неделю (на курс всего 25—30 инъекций). Средняя курсовая доза составляет от 1 до 3 г (1000—3000 мг) проспидина.

При лечении ретинобластом у детей препарат применяют внутримышечно, подконъюнктивально или ретробульбарно. Повторные курсы лечения проспидином проводят через 1,5—3 месяца.

Побочное действие. Проспидин, как правило, переносится больными хорошо. В терапевтических дозах он малотоксичен, практически не вызывает изменений в системе кроветворения.

При достижении высоких суммарных доз препарата или при ежедневном его введении у больных могут возникнуть симптомы нейротоксичности: парестезии, повышенная чувствительность кожи к холоду, покалывание в кончиках пальцев рук, онемение кожи лица, пальцев рук, языка.

Иногда может понижаться аппетит, возникать тошнота, головная боль. У отдельных больных могут появляться головокружение, сонливость, кратковременная потеря сознания, изредка — стоматит, алопеция, боль в икроножных мышцах, гипокалиемия.

При применении проспидина в виде мази могут наблюдаться местные реактивные явления в виде легкой гиперемии и отечности надгортанника и черпаловидных хрящей, иногда образование фибринозных налетов. Реактивные явления со стороны гортани иногда вызывают приступы кашля, заканчивающиеся рвотой.

Наиболее тяжелым осложнением является нефротоксичность, проявляющаяся обычно к концу курса лечения. При этом нарушается выделительная функция почек, в моче появляются белок, эпителий, гиалиновые цилиндры, в крови повышается содержание мочевины, креатинина, мочевой кислоты.

Возникающие побочные явления обычно обратимы и самопроизвольно проходят при отмене лекарства, снижении дозы или увеличении интервалов между инъекциями.

Противопоказания. Применение проспидина противопоказано при сердечно-сосудистой недостаточности в фазе декомпенсации, особенно вертебро-базилярной, заболеваниях почек и печени, сопровождающихся нарушением их функции.

Форма выпуска и хранение. Лиофилизированный проспидин выпускается в герметически укупоренных флаконах по 0,1 г в каждом флаконе либо в виде 30 %-й или 50 %-й мази в тубах, содержащих 15 или 30 г препарата.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте по списку Б.

Rp.: Prospidinum lyophilisati 0,1
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных или внутримышечных инъекций.

Rp. : Ung. Prospidini 30 % — 30 г
D. t. d. 1 туб.
S. Для наружного применения.

Rp.: Ung. Prospidini 50 % — 15 г
D. t. d. 1 туб.
S. Для наружного применения.

РОЗЕВИН — ROSEVINUM

Синоним: винбластин.

Как уже указывалось, винбластин представляет собой алкалоид, выделенный из растения барвинка розового (Vinca rosea Linn.). Фитохимические исследования Vinca rosea Linn. доказали его принадлежность к роду катарантус (Catharantus roseus G. Don.) Из этого растения зарубежными исследователями был получен винбластин.

В СССР во Всесоюзном институте лекарственных растений (ВИЛАР) из C. roseum (катарантус розовый, культивируемого травя-

нистого растения семейства Apocynaceae), был выделен ряд алкалоидов один из которых по фармакологическим характеристикам и физико-химическим свойствам подобен винбластину и относится к алкалоидам индольного ряда. Этот алкалоид в нашей стране получил название «розевин».

Розевин представляет собой пористую массу или белый с кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Он чувствителен к свету, гигроскопичен, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.

Считаем целесообразным привести в настоящем справочнике инструкцию по применению розевина, утвержденную Министерством здра-

$\cdot H_2SO_4$

Розевин

воохранения СССР и краткие сведения о его биологических свойствах.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В субтоксических и токсических дозах розевин оказывает угнетающее действие на лейко- и тромбоцитопоэз, существенно не влияя на эритропоэз. У грызунов после введения летальных доз препарата развивается резкая лейкопения снижается диурез, нарушается деятельность пищеварительного тракта (диарея). У собак интоксикация развивается постепенно, появляются слабость, потеря аппетита, рвота, лейкопения, диарея, иногда с примесью крови. При остром обезвоживании организма наступает гибель животных.

После применения переносимых доз препарат не вызывает стойких функциональных изменений у животных. Развивающаяся умеренная лейкопения после прекращения введения препарата быстро проходит. Состояние сердечно-сосудистой системы не претерпевает существенных изменений. У всех видов животных розевин в переносимых дозах не вызывает сколько-нибудь значительных изменений характера ЭКГ. Препарат обладает умеренным иммунодепрессивным действием. Даже в острых опытах розевин не вызывает изменений со стороны дыхания.

Противоопухолевое и противолейкозное действие препарата подтверждено на разных моделях перевивных опухолей и лейкозов. Осо-

бенно четко эффект проявляется на моделях лейкоза Р-388 и гемоцитобластоза La.

Механизм действия розевина заключается в избирательном блокировании митотического деления активно пролиферирующих опухолевых и лейкозных клеток на стадии метафазы.

Особенности фармакокинетики розевина связаны с тем, что он короткое время циркулирует в кровеносном русле, быстро его покидает и поступает в органы и ткани, связываясь с белками. Основная масса неизмененного препарата выводится с калом, а продукты его биотрансформации — в основном с мочой.

Показания к применению. Розевин применяют при лимфогранулематозе, гематосаркомах, миеломной болезни, хориоэпителиоме.

Способ применения. Розевин вводят больным внутривенно один раз в неделю. Содержимое флакона (5 мг препарата) растворяют в 5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Начальная доза составляет 0,025 мг/кг, затем дозу постепенно повышают до 0,15—0,3 мг/кг. Общая курсовая лечебная доза составляет не более 0,1—0 12 г (100—120 мг). При достижении лечебного эффекта переходят на длительную поддерживающую терапию — препарат назначают один раз в 2—4 недели в небольших дозах (по 5 или 10 мг) для взрослого больного. В случае снижения количества лейкоцитов крови и появления признаков интоксикации дозу препарата уменьшают, а интервалы между введениями увеличивают

При отсутствии эффекта или прогрессирования заболевания после получения больным половины общей курсовой дозы (0,05—0,06 г, или 50—60 мг) лечение розевином прекращают. Во избежание воспаления следует остерегаться попадания растворов препарата под кожу.

Розевин может применяться в различных схемах полихимиотерапии опухолей и лейкозов.

Побочное действие. В период лечения розевином у больных возможно развитие лейко- и тромбоцитопении, поэтому необходимо регулярно (один раз в неделю) производить анализы крови. При снижении количества лейкоцитов до $3 \cdot 10^9$/л и тромбоцитов до $100 \cdot 10^9$/л лечение препаратом прекращают.

У ослабленных и чувствительных к препарату больных при передозировке могут возникать общая слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, парестезии, альбуминурия, стоматит, крапивница, депрессия и алопеция. При многократном внутривенном введении розевина возможно развитие флебитов.

Противопоказания. Не рекомендуется применять препарат при угнетении гемопоэза, наличии лейко- и тромбоцитопений, острых желудочно-кишечных заболеваниях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при нарушении функции почек и в терминальной стадии заболевания.

Форма выпуска и хранение. Розевин выпускают в лиофилизированной форме в виде сухого порошка в ампулах или флаконах по 0,005 г (5 мг). Хранят препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Rosevini 0,005
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

РУБОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД — RUBOMYCINI HYDROCHLORIDUM

Синонимы: дауномицин, даунорубицин, рубидомицин, Cerubidin, Cerubidine, Daunoblastin, Daunoblastina, Daunoblastine, Daunomycin, Daunorubicin, Daunorubicinum, Daunorubicin hydrochlorid, NSC-82151, Ondena, Rubidomycin, Rubidomycine, Rubomycin hydrochlorid, Rubomycinum.

Рубомицин — отечественный антибиотик, продуцируемый микроорганизмом Streptomyces coeruleorubidus. По индикаторным свойствам он относится к антрациклинам и является пигментным антибиотиком. Представляет собой гидрохлорид гликозида, состоящего из агликона,

Рубомицина гидрохлорид

хромофорной группой которого является нерастворимый в воде антрациклинон. Рубомицин идентичен французскому антибиотику рубидомициу и итальянскому дауномицину. Он обладает высокой биологической активностью. В клинике применяют хлоргидрат рубомицина. Это кристаллический порошок или пористая масса красного цвета. Препарат гигроскопичен растворим в воде и спирте.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В эксперименте рубомицин проявил выраженное противоопухолевое и противолейкозное действие на различных моделях перевивных опухолей и лейкозов, которое было подтверждено в клинике. Он обладает высокой антимитотической активностью и проявляет мутагенные свойства.

По токсико-фармакологическим характеристикам антибиотик мало чем отличается от других антрациклинов. Он прежде всего проявляет низкую избирательность действия. Токсичность препарата в значительной мере зависит от пути введения его в организм. Она наиболее высока при внутрибрюшинном способе введения. Отмечен широкий спектр видовой чувствительности к препарату.

Рубомицин обладает выраженными кумулятивными свойствами. Основными проявлениями его токсичности являются угнетение кроветворения в начальный период и нарушение деятельности сердца в более поздние сроки.

При многократном введении рубомицина в терапевтических дозах у животных появляется лейкопения, обусловленная в основном снижением числа гранулоцитов, а также тромбоцито- и ретикулоцитопения. На фоне гранулоцитопении обычно развивается относительный лимфоцитоз. Иногда несколько уменьшается число эритроцитов. С увеличением дозы эти изменения проявляются более отчетливо и отражают выраженное миелотоксическое действие препарата. В токсиче-

ских дозах антибиотик может вызывать гипоплазию костного мозга, вызванную нарушением его пролиферативной деятельности, и прежде всего наиболее интенсивно делящейся популяции клеток — эритроидного ростка гемопоэза. В клетках крови при этом обнаруживаются деструктивные изменения, а в клетках костного мозга — хромосомные аберрации, что свидетельствует о мутагенном действии рубомицина.

Печень малочувствительна к препарату Даже после введения высоких доз рубомицина ее функциональная деятельность существенно не изменяется, а содержание билирубина и трансаминаз в сыворотке крови остается в физиологических пределах. Лишь перед гибелью животных увеличивается содержание мочевины в сыворотке крови. После введения препарата в МПД у животных обнаруживаются явления гидропической дистрофии клеток печени, кровенаполнение сосудов, а в высокотоксичных дозах (LD_{50} и LD_{100}) наблюдаются уменьшение внутриклеточного содержания гликогена, жировая дистрофия, очаги некроза, снижение активности окислительно-восстановительных ферментов. Эти токсические реакции обратимы. Хотя рубомицин и не характеризуется выраженной гепатотоксичностью. при проведении химиотерапии следует учитывать состояние печени, так как и биотрансформация антибиотика осуществляется главным образом в микросомах печеночных клеток, и выделение его происходит преимущественно с калом.

Препарат не обладает нефротоксичностью. В терапевтических дозах он не оказывает токсического влияния на мочеотделение, а приводит к волнообразному изменению натрийуреза. Лишь в токсических дозах (LD_{50}) препарат вызывает гемодинамические расстройства, а также дистрофические и дегенеративные изменения в клетках почек и повышает диурез.

У животных могут возникать обратимые нарушения со стороны пищеварительного тракта. Как однократное введение рубомицина в LD_{50} и МПД, так и курсовое в терапевтических дозах приводят к развитию деструктивных и дистрофических изменений в эпителиальных, железистых и нервных структурах языка и особенно желудка, тонкой и толстой кишок, сопровождавшихся нарушением слизеферментообразующей и всасывательной функций органов. Это, по-видимому, и служит причиной диспептического синдрома у больных.

Отличительной чертой рубомицина является его токсическое действие на сердце. Уже в переносимых дозах препарат вызывает стойкие деструктивно-дистрофические изменения в ЭКГ и миокарде животных. Высказывается мнение, что кардиотоксический эффект связан с изменением внутриклеточной регуляции метаболизма миокардиоцитов и нарушением процессов энергообразования и энергообеспечения. Отмечена четкая дозовая зависимость степени возникающих изменений со стороны сердца: антибиотик снижает максимальную скорость нарастания восходящей фазы потенциала действия, что приводит к замедлению проведения возбуждения в миокарде желудочков и нарушению сократительной его активности. Для рубомицина характерны лабилизация связи гликозидных групп и ее разрыв при ферментном восстановлении, а также ингибирование ритмонезависимого входа ионов кальция в клетку по механизму натрий-кальциевого насоса.

Существенного влияния на уровень артериального давления и дыхание, а также на гладкую мускулатуру и вегетативную нервную систему антибиотик не оказывает.

Иногда применение препарата в LD_{50} вызывает снижение содержания никеля, цинка, меди, молибдена марганца. При этом угнетается активность ряда таких ферментов, как каталаза, карбоангидраза, церулоплазмин, щелочная фосфатаза и др. Изменения эти нестойки

и обратимы. После применения высоких токсических доз рубомицина отмечаются усиление стероидсинтезирующей реакции надпочечников, повышение свободных и снижение связанных с белком форм гормонов. Считается, что в основе изменений, наблюдаемых в печени, лежит активация мозгового слоя надпочечников.

Рубомицин оказался весьма активным иммунодепрессантом, хотя лимфотропность у него выражена нерезко. Накапливаясь в лимфоидных органах, антибиотик в высоких дозах приводит не только к редукции клеточного состава, но и вызывает в кариоцитах ряд деструктивных изменений. При этом подавляется главным образом функциональная активность В-лимфоцитов, а также происходит снижение или полная блокада супрессорной активности Т-клеток, тогда как хелперная активность Т-лимфоцитов существенно не изменяется. В результате неравномерной элиминации этих лимфоцитов в ранние сроки после введения препарата селезенка, тимус и лимфоузлы относительно обогащаются Т-клетками. Структурная дезорганизация в этих органах функционально выражается в иммунном ответе, а именно в торможении синтеза антител и антителообразующих клеток и угнетении трансплантационного иммунитета. Считают, что рубомицин действует преимущественно на покоящиеся предшественники АОК и задерживает как первичный, так и вторичный иммунный ответ. Выявлена определенная видоспецифичность иммунодепрессивного действия препарата. Он сильно подавляет иммуногенез у мышей и крыс, но не угнетает антителообразование у кроликов и морских свинок.

Антибиотик в высоких дозах оказывает цитотоксическое действие на состояние моноцитарно-макрофагальной системы Содержание циркулирующих мононуклеаров, в основном зрелых моноцитарных клеток крови, уменьшается, а интенсивность фагоцитоза снижается. Все эти сдвиги в иммунной системе в значительной мере зависят от дозы препарата и после его отмены быстро исчезают.

Фармакокинетика и метаболизм. Основным продуктом биологической трансформации рубомицина в организме животных и человека является 13-дигидрорубомицин (дауномицинол). В качестве катализатора этих превращений выступает цитоплазматическая альдокеторедуктаза. 13-дигидропроизводное антибиотика представляет собой довольно активный метаболит, который образуется за короткое время, причем сродство к ДНК при этом не изменяется. Окислительно-восстановительные процессы биотрансформации рубомицина сопровождаются образованием свободных радикалов. Методом ЭПР обнаружено также образование в крови нитрозильных комплексов гемового железа.

После введения в МПД антибиотик циркулирует в крови животных в течение 30 мин с постепенным снижением концентрации. Он интенсивно поглощается тканями различных органов. В печени, сердечной мышце и почках препарат определяется на протяжении 2—3 ч, а в селезенке и легких он сохраняется до 5 ч и более. Наиболее высокие концентрации антибиотика в органах регистрируются через 30 мин после введения, причем в бо́льшей степени в селезенке, легких, печени и в меньшей — в сердечной мышце и почках.

Распределение препарата в органеллах клетки происходит неравномерно, основная часть накапливается в ядре. После внутрибрюшинного введения меченного тритием рубомицина крысам до 50—65 % общей радиоактивности печени приходится на долю клеточных ядер, 25 — на долю митохондрий и лишь 0,5 % — на долю микросом.

Рубомицин в дозах, близких к терапевтическим, циркулирует в крови лишь несколько минут, а с повышением дозы выявляется в крови в течение получаса. Выделяется антибиотик преимущественно с калом. За сутки обычно выводится до 10 % введенной дозы, тогда

как с мочой в течение 1—2 ч — лишь 0,2—0,5 % препарата. Столь незначительное его выведение из организма в активном состоянии объясняется, по-видимому, тем, что основная часть препарата фиксируется в тканях.

У онкологических больных снижение концентрации препарата в крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения от 35—45 мин до 55 ч. Причем в плазме обнаруживается главным образом метаболит даунорубицинол, период полураспада которого составляет 26,7 ч. Выведение антибиотика из организма в течение суток происходит в основном в виде даунорубицинола. С мочой выделяется за первые сутки лишь 7,5 %, а за неделю — 13,7 % препарата.

Механизм действия. Первичный эффект действия рубомицина связан с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. На различных биологических объектах этот антибиотик или избирательно тормозит (вплоть до полной остановки) синтез ДНК, тогда как синтез РНК продолжается с нормальной скоростью, или задерживает включение меченых предшественников как в ДНК, так и в РНК. При этом синтез белка практически не нарушается либо изменяется очень незначительно. Этот эффект объясняется тем, что препарат, вступая во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, образует комплексы с ДНК и рибосомной РНК. Такое комплексообразование осуществляется как с нативной, так и с денатурированной ДНК. Препарат способен приводить к одно- и двутяжевым разрывам ДНК и сшивкам ДНК — белок.

Предполагают, что подавление синтеза ДНК и РНК в опухолевых клетках под действием рубомицина связано с нарушением процесса репликации и транскрипции матричной активности ДНК в системах ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, обусловленным образованием комплексов с ДНК. При этом вязкость растворов и температура плавления ДНК значительно возрастают. Препарат связывается с пуриновыми нуклеотидами, нуклеозидами и основаниями, но почти не взаимодействует с пиримидинами. Характер изменения физико-химических свойств ДНК при связывании рубомицина свидетельствует о том, что комплексы образуются в результате интеркаляции хромофора между соседними парами оснований ДНК. В стабилизации образующегося комплекса важную роль играет аминогруппа сахарного остатка. В чувствительных опухолевых клетках антибиотик накапливается довольно быстро, тогда как устойчивость к нему ряда опухолей связывают с незначительным содержанием препарата.

Антибластическая активность препарата зависит от эндокринных факторов, в частности активации мозгового слоя надпочечников, регулирующего активность ферментов энергетического метаболизма. Важную роль играет также взаимодействие его с мембранами, а также образование свободных радикалов семихинонного типа.

Показания к применению. Рубомицин — один из наиболее активных препаратов, проявляющих лечебный эффект при различных вариантах острого лейкоза (лимфобластном, миелобластном и монобластном), при хорионэпителиоме матки, лимфосаркоме и ретикулосаркоме, а также некоторых солидных опухолях у детей (нейробластома, рабдомиосаркома). Доказана его эффективность и при хроническом миелолейкозе. Лучшие результаты можно получить при включении этого антибиотика в различные схемы полихимиотерапии, а также в сочетании с лучевой терапией. Способность антибиотика воздействовать как на лимфо-, так и миелобластные клеточные элементы представляют особую ценность.

Улучшение состояния больных острым лейкозом обычно наступает очень быстро. Уже после нескольких инъекций препарата отмечается заметное уменьшение числа бластных форм клеток в крови и костном

мозге. Снижение общего количества лейкоцитов продолжается на протяжении 2 недель после окончания курса лечения препаратом.

При комбинированном воздействии рубомицина с винкристином и преднизолоном у 94—98 % детей с острым лимфобластным лейкозом, ранее не получавших химиотерапию, и у 70 % детей, лечившихся антибластическими препаратами наблюдается полная ремиссия. Высокий процент (87 %) полных ремиссий отмечается и у больных с острым миелобластным лейкозом.

Хорошие результаты получены при лечении рубомицином пациентов с хорионэпителиомой матки (в том числе диссеминированных форм). Полное рассасывание или значительное уменьшение размеров опухоли и числа метастазов в легкие и влагалище отмечается у более чем половины больных. При лечении рубомицином у больных лимфо- и ретикулосаркомой улучшается общее самочувствие, уменьшаются в размерах увеличенные лимфатические железы.

Способ применения и дозы. Обычно рубомицин вводят внутривенно. При подкожном и внутримышечном введении образуются болезненные инфильтраты, возможны некрозы.

При стандартном цикловом режиме инъекции препарата взрослым производят ежедневно из расчета 30—60 мг/м^2 в течение 3 дней или по 20—40 мг/м^2 (0,6—1,0 мг/кг) ежедневно в течение 5 дней. Общая курсовая доза — до 15 мг/кг. Затем делают перерыв между циклами на 7—15 дней. Прерывистый режим лечения предусматривает введение антибиотика в дозе 30—60 мг/м^2 один раз в 5—7 дней (на курс до 0,5 г или 500 мг). Иногда препарат вводят однократно в высокой разовой дозе — по 180 мг/м^2 (4,2—5 мг/кг) Повторное введение препарата производят не ранее чем через месяц после восстановления показателей периферической крови.

Применяют и дробно-протяженный режим лечения: рубомицин вводят ежедневно до достижения общей дозы 0,3—0,5 г (300—500 мг). В период лечения необходим контроль за состоянием кроветворения.

При благоприятных результатах лечения, хорошей переносимости и отсутствии осложнений обычно проводят повторные циклы лечения.

Побочное действие. Характерным побочным действием рубомицина является угнетение кроветворения, которое проявляется в выраженной лейко- (гранулоцитопении) и тромбоцитопении и реже — в анемии. Диспепсические синдромы (тошнота, рвота, анорексия) обычно выражены умеренно, изредка возникают диарея и стоматит. При передозировке препарата (суммарная доза свыше 550 мг/м^2) могут наблюдаться явления кардиотоксичности. У больных появляются боли в области сердца, тахикардия, изменения в ЭКГ, понижение артериального давления вплоть до миокардита. Иногда могут возникать аллергические реакции в виде сыпи и отека, а также циститы, алопеция. Местно наблюдаются флебиты, а при попадании препарата под кожу — болезненные очаги воспаления и даже некроз ткани. Осложнения иногда бывают отсроченными.

Противопоказания. Препарат не следует применять в терминальных стадиях болезни, при резком истощении больного, при лейко- или тромбопитопении, а также органических поражениях сердца.

Форма выпуска и хранение. Препарат выпускают во флаконах по 0,02 г (20 мг) и 0,04 г (40 мг) в пересчете на химически чистый рубомицина гидрохлорид. Хранить следует в сухом, защищенном от света, прохладном месте по списку А.

Rp.: Rubomycini hydrochloridi 0,02
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

САРКОЛИЗИН — SARCOLYSINUM

Синонимы: С. В. 3007, NSC-14210, Phenylalanin Lost, Phenylalanine nitrogen mustard, Phenylamine mustard, Phenylamino nitrogen mustard, PAM, Racemelphalane, Racemelphalanum, Sarcochlorine, Sarcoclorin, Sarcolysin.

Сарколизин был синтезирован независимо друг от друга советскими и английскими исследователями Он относится к реакционноспособным алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов. В основе структуры сарколизина — сочетание цитотоксической алкилирующей группы и биологически активной группировки, выступающей в качестве метаболита обмена опухолевой ткани. Особенностью строения этого препарата является то, что в качестве «носителя» хлорэтиламинных групп использована незаменимая аминокислота фенила-

$$(Cl-CH_2CH_2)_2N-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH \cdot HCl$$

Сарколизин

ланин, необходимая для построения белка. Важным свойством аминокислот является их способность в 4—5 раз легче проникать через мембраны опухолевых клеток по сравнению с нормальными, что создает условия для избирательного накопления их в опухоли.

Эти обоснования послужили отправной предпосылкой для синтеза в СССР алкилирующих соединений на основе фенилаланина — сарколизина (*D*, *L*-форма) и мелфалана (*L*-форма) за рубежом.

По химическому строению сарколизин является гидрохлоридом *D*, *L*-α-амино-β-*п*-ди-(2-хлорэтил) аминофенил пропионовой кислоты. Это белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, растворимый в воде, метаноле, кислотах, щелочах, трудно растворимый в этаноле, нерастворимый в эфире и хлороформе.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Одним из существенных преимуществ сарколизина является его относительно низкая токсичность, которая на порядок ниже, чем у эмбихина. После применения летальных доз препарата гибель животных наступает при характерной для алкилирующих веществ картине отравления и наличии патологических изменений внутренних органов. Наиболее выражены изменения кроветворения, которые выражаются в уменьшении содержания лимфо-, грануло- и тромбоцитов крови, а также угнетении всех ростков кроветворения в костном мозге, который регенерирует быстрее, чем лимфопоэз. Иногда развиваются нарушения функций пищеварительного тракта в форме гиперемии слизистой, диареи, геморрагии. В органах и тканях с активной клеточной пролиферацией наблюдаются явления деструкции и атрофии, в печени, почках и сердце — белковая зернистая дистрофия.

Хотя морфологические изменения довольно существенны, у животных выживших после летальных доз препарата, они носят обычно обратимый характер. Степень поражения органов и тканей зависит от дозы сарколизина

Препарат проявил в эксперименте высокую избирательную антибластическую активность на широком спектре перевивных злокачественных опухолей вплоть до полного рассасывания некоторых из

них. К сарколизину высокочувствительны опухоли крыс, мышей и хомяков, некоторые саркомы, опухоли эпителиального и лимфоидного происхождения. Препарат в терапевтическом режиме вызывает полное рассасывание саркомы 45 в 95,5—100 % случаев. Излечение животных стойкое и безрецидивное. Рассасывание саркомы 45, как и саркомы Йенсена, наблюдается даже в случае больших размеров опухолей, масса которых к началу химиотерапии составляет 0,25 массы тела животного. При однократной инъекции сарколизина в дозе 15 мг/кг рассасывание саркомы 45 наблюдается в 50 % случаев. Лучший терапевтический эффект получают при введении препарата в бо́льших дозах с бо́льшими интервалами.

Кроме саркомы 45 высокочувствительными оказались карциносаркома Уокера (99,6—100 % торможения роста), саркома хомяков ХОП (97,3), саркома Йенсена (95,6), саркома Таращанской (83—87), карцинома Герена (86), слизистый рак печени РС (85), саркома М-1 (79—83), остеогенная саркома (82,6), аденокарцинома кишечника (73,3 %). Рассасыванию подвергаются такие штаммы, как миелома Оберлинга, лейкемия Даннинга JPC/741. Из опухолей мышей высокую чувствительность проявили саркома 298 (85—98 %), саркома 37 (87), аденокарцинома легкого (97,4), лимфосаркома ЛИО-1 (96,7), меланома S-91 (82,7 %). Наряду с отчетливым торможением роста этих опухолей в некоторых случаях отмечается их рассасывание: при саркоме 298 — в 64 %, при саркоме Таращанской — в 22, при ЛИО-1 — в 18 % случаев. Препарат вызывает задержку опухолевого процесса у кроликов с карциномой Брауна — Пирс и у мышей с лейкемией L-1210. При асцитных формах саркомы Иошида, саркомы 180, опухоли Эрлиха и гепатомы после внутрибрюшинного курсового применения сарколизина наблюдается излечение значительной части животных. Препарат предупреждает также развитие метастазов в легких при перевивке карциносаркомы Уокера в хвостовую вену.

Сравнительно малочувствительными к сарколизину оказались: аденокарцинома молочной железы (РСМ), солидная форма саркомы Крокера, гепатома 22, меланома Гардинга — Пасси, рак преджелудка ОЖ-5, карцинома Эрлиха (40—60 % торможения роста опухолей). Практически не чувствительны к препарату индуцированные ДМБА опухоли крыс. Сарколизин проявил относительно слабое антилейкозное действие при гемоцитобластозе LZ, лейкозе Мазуренко и ретикулогемоцитобластозе, лейкозах La и NK/Ly.

Резистентными к действию сарколизина оказались штаммы хондро- и ангиосарком, внутримозговые опухоли человека (первичные культуры), а также многие штаммы опухолей человека, трансплантированные бестимусным мышам. Препарат не проявил высокой избирательности на культурах опухолей человека Hela, НЕР-2 и меланом, хотя морфологически наблюдалось уменьшение митотической активности и нарушение обмена в опухолевых клетках. В то же время культура клеток рака яичника СаОv высокочувствительна к сарколизину. В культуре тканей препарат также вызывает полную остановку роста ряда сарком человека по сравнению с культурами нормальных тканей.

Среди других хлорэтиламинов сарколизин выделяется не только значительной противоопухолевой активностью, но и более высокой избирательностью специфического действия. Она проявляется не только тем, что при правильно подобранных дозах и режиме лечения не наблюдается гибели животных или видимых токсических проявлений, но и тем, что при полной гибели опухолевой ткани в жизненно важных внутренних органах не наблюдается необратимых морфологических изменений, за исключением умеренной атрофии кроветворных органов.

Эти изменения нестойки, обратимы и вскоре после окончания лечения полностью исчезают.

Рассасывание опухолей или значительное уменьшение их размеров обычно сопровождается закономерными функционально-структурными морфологическими изменениями как паренхимы, так и стромы опухолевых клеток, нарушениями в них обмена веществ, изменениями активности некоторых ферментов.

Начальные признаки повреждения ткани опухоли в процессе лечения сарколизином проявляются в усиленной люминесценции ядерных и цитоплазматических нуклеопротеидов. В опухолевых элементах наблюдаются деструктивные изменения с быстрым распадом ядер на капли нуклеопротеида и цитоплазмы, а также дистрофические изменения с последующим лизисом клеток. В дальнейшем повышается активность окислительных ферментов (цитохромоксидазы, сукциндегидрогеназы, дифосфопиридиннуклеотид-диафоразы). В цитоплазме появляются липидные включения, вакуоли. Снижение митотической активности опухолевых клеток происходит несколько позднее (спустя 12 ч). По-видимому, сарколизин не нарушает уже начавшийся митоз, и клетки, вступившие в фазу деления, заканчивают его нормально. Нарушения процессов митотического деления приводят к появлению большого числа патологических митозов с характерным разбросом и слипанием хромосом, образованием хромосомных мостиков, амитозов, к увеличению размеров клеток, укрупнению ядер и ядрышек, возникновению многоядерных клеток. Число делящихся клеток постепенно снижается, а затем они исчезают. Постепенно клетки опухоли подвергаются лизису, число их уменьшается, появляются очаги некроза, на месте которых идет обильное разрастание соединительной ткани с выраженной макрофагальной реакцией и хорошо выраженной сосудистой сетью. Цитологические и цитохимические изменения, их характер и направленность очень сходны для многих перевивных солидных опухолей, чувствительных к сарколизину, для асцитных вариантов опухолей животных, культуры опухолей человека (Hela, HEP-II), а также для различных форм опухолей больных.

Одной из характерных морфологических особенностей, возникающих после применения сарколизина, является стимуляция пролиферативных процессов со стороны окружающей опухоль соединительной ткани, а также регенерация нервных волокон. Основное нежелательное побочное действие препарата — его влияние на кроветворную систему.

При однократном введении в МПД сарколизин уже на 2-е сутки приводит к кратковременному снижению содержания лейкоцитов за счет как гранулоцитов, так и лимфоцитов с максимальной депрессией на 5-е сутки. С 6-х суток число лейкоцитов постепенно повышается и к 8-м достигает фоновых показателей главным образом за счет нейтрофильных лейкоцитов, тогда как абсолютное содержание лимфоцитов восстанавливается лишь спустя три недели.

Более выраженные и стойкие изменения получают при введении препарата в сублетальной дозе. Максимальное снижение числа лейкоцитов также наступает на 5-е сутки, а восстановление их происходит медленно в течение месяца. Препарат приводит к значительному (на 73 %), но нестойкому уменьшению количества тромбоцитов, которое к 10-м суткам достигает фоновых величин. Количество эритроцитов существенно не изменяется, однако ретикулоциты в крови полностью отсутствуют. К сарколизину оказались чувствительными все ростки кроветворения — миелоидный, лимфоидный, мегакариоцитарный и эритроидный. Максимальное снижение числа миелокариоцитов наблюдается на 3—4-е сутки. Особенно сильно повреждаются молодые

их формы, число которых на 2-е сутки составляет лишь 15 %. К 4—5-м суткам в костном мозге обнаруживаются лишь ретикулярные клетки, их голые ядра, плазматические и лимфоидные элементы и единичные измененные зрелые гранулоциты больших размеров.

Глубокие изменения претерпевает лимфоидный росток — степень депрессии достигает 89 %. В этот период снижаются весовые индексы тимуса и селезенки, восстановление которых а также числа мегакариоцитов происходит лишь к третьей неделе. Несколько раньше (через 2 недели) нормализуется эритропоэз.

После введения препарата в субтоксических дозах здоровым животным значительные деструктивно-апластические изменения выявляются во всех нормально пролиферирующих тканях организма — селезенке, вилочковой железе, лимфоузлах, костном мозге, тонком кишечнике. При этом в большинстве этих органов повышается сорбция красителя нейтрального красного, свидетельствующая о нарушении их функции. В то же время в печени, легких, почках, семенниках сорбционная способность тканей не изменяется

Изменения, вызываемые сарколизином в адекватных дозах в клетках нормально пролиферирующих тканей, обычно менее значительны, чем в чувствительных опухолях, но более выражены по сравнению с резистентными опухолями. У животных после применения препарата в высоких дозах заметно нарушается выделительная функция почек со снижением диуреза, задержкой выделения мочи и белковой дистрофией, несколько нарушаются антитоксическая и поглотительно-выделительная функции печени, которые нормализуются в течение двух недель.

Нарушения выявляются и со стороны иммунной системы: снижаются функциональная активность и поглотительная способность клеточных элементов соединительной ткани, уменьшается содержание лимфоцитов и переходных форм полибластов, обнаруживаются морфологические изменения макрофагов, снижаются их переваривающие свойства. Сарколизин угнетает индуктивную фазу первичного иммунного ответа, однако эти изменения обратимы.

Выраженных изменений со стороны пищеварительного тракта препарат в МПД не вызывает. Он тормозит рост семенников, селезенки, лимфоузлов, простаты и печени у молодых растущих животных.

В терапевтических дозах препарат у здоровых животных не приводит к значительным изменениям в ЭКГ и кровяном давлении, не проявляет адрено- и холинолитического действия, не изменяет массу тела и диурез. Несущественны и кратковременные сдвиги в детоксикационной функции печени. Они восстанавливаются в течение недели. Лишь при длительном применении препарата могут возникать нарушения характера ЭКГ, частоты пульса и кровяного давления, свидетельствующие о наличии дистрофических нарушений.

Весьма чувствительны к сарколизину органы эндокринной системы. Даже после введения препарата в курсовой терапевтической дозе у животных наблюдаются морфологические изменения в гипофизе нейрогипофизе, коре надпочечников, в семенниках, простате, яичниках, матке. Сарколизин несколько повышает фолликулостимулирующую функцию гипофиза, усиливает секрецию кортикостерона, но не оказывает влияния на синтез 11-оксикортикостероидов. После однократного введения препарата в МПД уменьшается масса тимуса с инволюцией лимфоидной ткани и отчетливым увеличением сорбционной способности железы.

Менее значительны изменения щитовидной железы. В течение недели определяется временное повышение ее функции с последующим снижением.

У здоровых животных сарколизин при двукратном введении в дозах 8 и 5 мг/кг вызывает значительное угнетение активности холинэстеразы в миокарде, эпителии слизистой оболочки толстого кишечника и клетках печени. Кратковременное снижение активности фермента отмечается в тканях головного мозга, тонкого кишечника и клубочковом аппарате почек. В других органах и тканях существенных сдвигов активности фермента не наблюдается.

Особый интерес представляет тот факт, что после химиотерапии сарколизином животных с опухолями многие нарушения в организме, вызванные опухолевым процессом, ослабляются или даже ликвидируются. При хорошем антибластическом эффекте лечения уменьшается диспротеинемия, нормализуется содержание альбуминов и α_2-глобулинов, иногда повышается содержание общего белка, ослабляются дистрофические изменения в печени, нормализуются ее функции, постепенно восстанавливается или снижается сорбционная способность некоторых тканей, активируются десорбционные процессы. У животных с рассосавшимися опухолями повышаются онколитическая способность сыворотки крови и активность клеточных элементов соединительной ткани, нормализуются уровень адреналина и активность холинэстеразы в большинстве органов и тканей, снижается концентрация натрия в крови, а также содержание воды и электролитов в опухоли.

Фармакокинетика. По длительности нахождения в крови сарколизин несколько отличается от хлорэтиламинов алифатического ряда. При внутривенном введении кроликам он циркулирует в крови около 2ч и определяется в незначительной концентрации в кровеносном русле даже до 4 ч. В крови препарат гидролизуется и связывается белками крови, в частности альбуминами.

Обнаружено, что сарколизин довольно быстро соединяется непрочными эфирными связями с компонентами крови и гомогенатами опухолей. В условиях in vitro нативная плазма крови сразу же связывает препарат в количествах от 50 до 150γ/1 мл плазмы, что составляет 15—25 % общего количества. Реакция с безбелковыми элементами сыворотки (3,3 %) также осуществляется уже в первые минуты инкубации.

При внутривенном введении сарколизина резкое снижение его концентрации в сыворотке крови животных отмечается уже в первые секунды. Через 30 с определяется половина введенной дозы, а через 5 мин — 15—20% непрореагировавшего препарата. К 20—30-й минуте содержание сарколизина в крови не превышает 3—4 %. Небольшая его часть продолжает циркулировать в крови в течение 2—4 ч. Динамика снижения содержания препарата подтверждена с помощью сарколизина, меченного по β-углероду аланина. Об этом свидетельствует также быстрое связывание сарколизина и его метаболитов с гомогенатами чувствительных опухолей in vitro, а также распределение его в организме.

Уже через 15 мин после однократного введения препарата, меченного по углероду, животным с саркомой 45 радиоактивность достигает максимума в крови, печени, кишечнике и селезенке, несколько позднее (через 30 мин) — в почках и только через 1 ч — в опухоли, когда содержание метки в остальных органах начинает постепенно снижаться. В это время удельная радиоактивность опухолевой ткани заметно превышает активность большинства органов. Радиоактивная метка определяется в костном мозге, желудке, матке, яичниках, эндокринных железах; низкое ее содержание — в головном мозге. Лишь через 24—48 ч концентрация меченых метаболитов в опухоли и органах становится почти одинаковой, за исключением ткани почек, где уровень радиоактивности высокий и сохраняется в течение 4 сут.

Препарат и продукты его биотрансформации выделяются почками. Удельная активность мочи начинает повышаться на 5-й минуте параллельно снижению радиоактивности крови. Максимальных величин она достигает на 30-й минуте, после чего происходит постепенное и равномерное ее уменьшение.

Выявлены половые и временные различия в распределении ^{14}C-сарколизина. У самцов концентрация метки в печени, слизистой тонкого кишечника через 1 ч в 2 раза выше, чем у самок. Выведение препарата у самцов происходит медленнее. Фармакодинамика в утреннее и вечернее время неодинакова; утром включение радиоактивности выше, чем вечером, что, по-видимому, зависит от биоритмов и колебаний митотической активности тканей.

Избирательного включения ^{14}C-сарколизина в белки опухолевых клеток не выявлено, хотя максимальная активность в опухоли держится дольше, чем в других органах. Представляет интерес тот факт, что в ткани чувствительного штамма саркомы 45 содержание радиоактивной метки меньше, чем в устойчивом ее подштамме.

Механизм действия. Существует несколько подходов к объяснению механизма биологического, в том числе противоопухолевого, действия сарколизина. Признается, что основным является первичное повреждение макромолекул ДНК и нарушение процессов ее редупликации. Другая точка зрения не исключает прямого действия сарколизина на нуклеиновые кислоты, но главным признает опосредованное влияние через ферментный обмен и процессы гликолиза. Так, сарколизин у здоровых животных в терапевтических дозах вызывает значительные сдвиги содержания нуклеиновых кислот, особенно ДНК, не только в органах с активно пролиферирующими тканями, но и в мышцах и головном мозге. Наиболее отчетливо эти изменения проявляются на 3—7-е сутки после введения препарата. В эти же сроки отмечается нарушение цитофизиологической активности тканей. Это свидетельствует о том, что одной из важных сторон метаболизма сарколизина является его реакция с белками и нуклеиновыми кислотами.

Своеобразие механизма действия сарколизина проявляется в том, что сам препарат и продукты его биотрансформации включаются в метаболизм опухолевых клеток как структурные аналоги нормальных метаболитов фенилаланина. Метаболизм препарата в основном сосредоточен в области обмена нуклеиновых кислот. Скорость биосинтеза ДНК в нормальных тканях, а также содержание ДНК и РНК в саркоме 45 в начальный период не изменяются, хотя выявлены определенные качественные различия. В частности, снижается степень полимерности ДНК а позднее — скорость биосинтеза РНК, т. е. на фоне сохранения средней интенсивности биосинтеза нуклеиновых кислот происходит образование дефектных форм ДНК и РНК и, следовательно, нарушение биосинтеза активных белков. Трудноуловимые вначале потери белков в ядрах и митохондриях опухолевой ткани не только не компенсируются, а, напротив, многократно возрастают.

Позднее при рассасывании опухоли происходит снижение интенсивности биосинтеза нуклеиновых кислот и уменьшение их содержания. В чувствительных опухолях эти изменения более выражены, чем в устойчивых. Нарушается специфическая связь ДНК — белок в хроматине ядра клетки, понижается дыхание. Отмечается значительное угнетение включения меченых предшественников в нуклеиновые кислоты и белки.

При введении препарата в МПД через сутки отмечается значительное угнетение синтеза ДНК во всех тканях на 70—85 %, которое на 3-и сутки постепенно восстанавливается в органах хотя и не достигает исходного уровня. При этом изменяются физико-химические свойства

ДНК. Содержание в тканях РНК уменьшается кратковременно и не столь выражено, за исключением слизистых желудка и тонкого кишечника.

Под влиянием сарколизина возникают стойкие нарушения ферментного обмена, в частности активности фосфомоноэстераз большинства органов даже в тех случаях, когда содержание нуклеиновых кислот изменяется незначительно. Активность кислой фосфатазы в большинстве жизненно важных органов угнетается, тогда как щелочной фосфатазы — несколько повышается. Предполагается, что роль фосфатаз в организме не ограничивается их участием в энергетических процессах, им приписывают свойства трансфераз, т. е. ферментов, принимающих участие в клеточном делении и дифференцировке. Сдвиги в нуклеиновом и ферментном обменах приводят в итоге к изменениям структуры клеток.

Характерным и довольно ранним признаком повреждения опухолевой ткани является нарушение митотического деления клеток вплоть до полного исчезновения митозов. Хорошо известно, что клетки, потерявшие способность к делению, продолжают еще некоторое время интенсивно синтезировать нуклеиновые кислоты и белки (появляются гигантские многоядерные клетки) вследствие повреждения звеньев метаболизма, связанных с выработкой и трансформацией энергии.

Оказалось, что сарколизин в терапевтических дозах не нарушает синтеза адениловой кислоты de novo, но вызывает изменения процессов ее фосфорилирования до АДФ и АТФ. Не исключено, что препарат, взаимодействуя с промежуточными продуктами фосфорилирования, делает невозможным трансформацию энергии окислительных процессов в форму макроэргической связи АТФ. А так как АТФ образуется в клетке главным образом за счет реакций сопряженного фосфорилирования и служит основным источником энергии для всех эндоэргических процессов, высказывается предположение, что эти реакции и являются местом первичной атаки препарата. Нарушение энергетики клетки неизбежно должно вести к замедлению процессов, протекающих с использованием энергии АТФ — биосинтеза нуклеиновых кислот, белков и ферментов, активного транспорта веществ и различных форм движения цитоплазмы. Эти биохимические сдвиги находят отражение в ультраструктуре клетки. И действительно, наиболее ранние ультрамикроскопические изменения в клетках опухоли обнаруживаются в митохондриальном аппарате — набухание и деформация митохондрий, расплавление крист, разрыв внутренней мембраны — и выявляются раньше, чем видимые изменения ядерных структур. Затем присоединяются нарушения в эндоплазматической сети (ее фрагментация, уменьшение мембранных структур и особенно гранул рибонуклеопротеида), а позднее — в ядрах (утолщение внутренней мембраны, фрагментация, разрыв оболочки с выходом ядерного содержимого в цитоплазму.) В дальнейшем регрессия опухолей сопровождается выходом в цитоплазму липидов и лизосом. О нарушении функций митохондрий свидетельствует также повышение активности окислительных ферментов.

Наиболее чувствительной фазой митотического цикла является переход G_2 — M и конец постсинтетической фазы G_2. При более высоких дозах нарушается переход S — G_2 и угнетается синтез ДНК. Изменения перехода G_1 — S возникают лишь под влиянием летальных доз.

Показания к применению. Сарколизин с успехом применяют при семиноме яичка (особенно при наличии метастазов), при лимфо- и ретикулосаркомах, гемангиоэндотелиомах, миеломной болезни, раке яичников, костных ретикулосаркомах и опухоли Юинга. Лечебный

эффект может быть получен также при лимфоэпителиальной опухоли Шлинке, в отдельных случаях — при холангиоцеллюлярном раке печени, метастазах злокачественной меланомы (регионарное введение препарата).

Способ применения и дозы. Сарколизин может применяться внутривенно или перорально в таблетках а также внутриартериально и внутриполостно (внутрибрюшинно или внутриплеврально). Суточная доза сарколизина для взрослого человека весом 60—70 кг составляет в среднем 0,03—0,04 г (30—40 мг), т. е. 0,5—0,7 мг/кг. Больным, вес которых 50 кг и меньше, а также детям дозу уменьшают из расчета 0,3—0,4 мг/кг. В клинике используют несколько режимов введения препарата.

При прерывистом лечении сарколизин вводят в дозе 30—40 мг один раз в неделю; курс лечения состоит из 4—7 введений. Первые два раза назначают обычно по 0,02 г (20 мг), а затем по 30 мг препарата.

При дробно-протяженном режиме химиотерапии сарколизин вводят ежедневно или через день в небольших дозах (по 10—15 мг). Иногда назначают препарат в высоких разовых дозах — по 80—100 мг один раз в 2—3 недели. На курс лечения взрослого больного требуется 150, но не более 250—300 мг сарколизина.

В случае наличия у больных экссудата в серозных полостях сарколизин вводят внутриполостно после эвакуации экссудата и анестезии 0,5 %-м раствором новокаина. Внутрибрюшинно инъецируют по 40—100 мг, а внутриплеврально — по 20—30 мг препарата. Для регионарной перфузии опухолей конечностей применяют по 25—40 мг на 1 см^3 объема тканей перфузируемой области.

Побочное действие. Основным токсическим проявлением препарата является угнетение костномозгового кроветворения, затрагивающее все ростки — лейкопоэз, тромбоцитопоэз и эритропоэз. Наиболее чувствительным является миелопоэз. У больных могут развиваться лейко-, тромбоцитопении и анемия, которые чаще бывают отсроченными.

При передозировке сарколизина может повышаться температура, возникать тошнота, рвота, анорексия, появляться петехии на коже. При пероральном применении иногда отмечается раздражение слизистой оболочки рта.

Противопоказания. Противопоказаниями являются терминальные стадии болезни, кахексия, выраженная анемия, лейкопения, тяжелые поражения печени, почек, нарушения сердечно-сосудистой системы.

Форма выпуска и хранение. Сарколизин для внутривенных инъекций выпускается в сухом виде во флаконах емкостью 20 мл, содержащих по 20 мг препарата, а для перорального применения — в виде таблеток по 0,01 г (10 мг) (25 таблеток в упаковке). Препарат сохраняют в холодильнике.

Rp.: Sarcolysini 0,02
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Rp.: Sarcolysini 0,01
D. t. d. № 25 in tabul.
S. По 3—4 таблетки через 7 дней.

СПИРОБРОМИН — SPIROBROMINUM

Спиробромин — отечественный препарат из группы производных N′, N″-диспиротрипиперазиния, к которой относится также проспидин. В ряду этих соединений были получены новые бис-четвертичные

соли N, N″′-ди(β-бромпропионил)-N′, N″-диспиротрипиперазиния, большинство из которых в эксперименте проявили антибластическую активность. Наиболее активным из них оказался спиробромин. У этого соединения так же, как и у проспидина, в качестве носителя галогеналкиламинных группировок использована трициклическая пиперазиновая система. Сохранено и другое важное условие, обеспечивающее противоопухолевую активность,— наличие двух четвертичных атомов азота. В качестве галогена в спиробромине использован бром. По химической структуре — это дихлорид N, N″′-ди (β—бромпропионил)-N′, N″-диспиротрипиперазиния. Спиробромин представляет собой белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде, практически нерастворимый в спирте и других органических растворителях.

$$\left[BrCH_2-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-N\langle\ \rangle N^+\langle\ \rangle N^+\langle\ \rangle N-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2Br\right]2Cl^-$$

Спиробромин

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. По фармакотоксикологическим свойствам и биологическому действию спиробромин имеет ряд преимуществ перед близким по строению проспидином. Прежде всего он почти вдвое менее токсичен, чем проспидин.

Уже в первые дни после введения спиробромина в LD_{50} интоксикация проявляется в поведении и общем состоянии животных: возникают вялость, адинамия, снижение тонуса мышц, тремор, судороги, одышка. Остановка дыхания предшествует остановке сердца.

Существуют видовые различия в чувствительности к спиробромину. Мыши и крысы переносят значительно более высокие дозы препарата, чем кролики. Уже от дозы 300 мг/кг у кроликов развиваются кахексия и адинамия. Явления эти обратимы и в течение 2—3 сут состояние животных нормализуется. Высокочувствительны к препарату кошки и собаки.

Высказывается предположение, что указанные явления интоксикации связаны с нарушением нервной передачи в скелетных мышцах. На центральную нервную систему препарат оказывает слабое депрессивное действие в форме адинамии и ослаблении болевой чувствительности.

В токсических дозах спиробромин вызывает диарею и прогрессирующую кахексию. При длительном применении препарата в высоких дозах возникают нарушения ритма сердца и изменения электрокардиограммы.

Спиробромин характеризуется большой широтой терапевтического действия и высоким химиотерапевтическим индексом. У животных с саркомой Йенсена он равен 60. Индекс интоксикации препарата примерно одинаков с таковым у проспидина, хотя его кумулятивные свойства несколько более выражены. Местно-раздражающее действие препарата при подкожном и внутримышечном применении незначительно, при внутривенном введении он не повреждает стенки сосудов.

В субтоксических дозах спиробромин приводит к снижению массы тимуса, печени и селезенки крыс, полнокровию внутренних органов, кровоизлияниям в легкие, печень, мочевой пузырь, миокард, брыжейку кишечника, появлению кровоточащих язв в слизистой желудка, тонкого и толстого кишечника. Морфологически после повторного при-

менения у крыс препарата в дозе, равной 0,5 LD_{50}, обнаруживаются гипоплазия тимуса, увеличение числа жировых клеток в красном костном мозге, уменьшение размеров реактивных центров и ретикулярная гиперплазия селезенки.

У разных видов животных вызываемые спиробромином реакции организма имеют качественные отличия. Так, у крыс препарат в дозе свыше 400 мг/кг индуцирует гипотермию, особенно у самок. У кроликов, напротив, отмечается дозозависимая гипертермия.

Явления интоксикации наблюдаются также при длительном дробном применении спиробромина в небольших дозах. При этом замедляется прирост массы тела животных, уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина, изменяются некоторые биохимические показатели: повышается активность щелочной фосфатазы, аспартат- и аланин-трансаминаз. С повышением суммарной дозы препарата увеличивается время свертываемости крови, могут возникать лейкопения, гипотензия, брадикардия.

Гемотоксичность является одним из характерных свойств спиробромина. Как при однократном, так и при многократном введении препарата в МПД обнаруживаются изменения в системе кроветворения, характеризующиеся угнетением миелоидного, эритроидного и тромбоцитарного ростков с развитием анемии, тромбоцито- и эозинопении. Высокочувствительны к препарату эозинофильные лейкоциты, тогда как нейтрофильные и лимфоидные клетки малочувствительны. Обладая мембранотропностью, спиробромин изменяет архитектонику поверхности эритроцитов, нарушает их эластичность, снижает число дискоцитов и тем самым приводит к появлению функционально неполноценных клеток красной крови.

Спиробромин в высоких дозах (0,5LD_{50}) проявляет иммунодепрессивное действие, оказывая влияние на первичный и вторичный иммунные ответы у мышей. Более чувствительна к действию препарата индуктивная фаза иммуногенеза, когда происходит ингибирование дифференцировки лимфоидных клеток в антителопродуцирующие, что приводит к снижению уровня антител и уменьшению числа бляшкообразующих клеток. В то же время препарат не вызывает угнетения антителообразования в продуктивную фазу иммуногенеза и не изменяет клеточный состав селезенки, хотя нарушает способность лимфоидной ткани к формированию полноценного иммунного ответа. Восстановление иммунных механизмов происходит через 3—5 недель. Угнетение иммунологической активности лимфоцитов под влиянием спиробромина обнаружено также в клинике.

Даже в высокой дозе (500 мг/кг) спиробромин приводит к повышению «киллерной» активности клеток тимуса. Клеточный состав тимуса изменяется более отчетливо, чем в селезенке и перитонеальном экссудате.

Цитологический состав перитонеального экссудата характеризуется увеличением числа макрофагов и средних лимфоцитов, которые могут выполнять функцию естественных клеток-киллеров. На этом фоне естественная цитотоксичность и клеточность костного мозга заметно снижаются. А поскольку клетки-киллеры имеют костномозговое происхождение, не исключена возможность их перераспределения из костного мозга в тимус и перитонеальный экссудат. Повышение «киллерной» активности лимфоидных клеток под действием спиробромина способствует усилению его цитотоксического влияния на опухолевую ткань.

В эксперименте спиробромин проявляет отчетливую антибластическую активность. Особенно высокий эффект наблюдается при саркомах крыс: при внутрибрюшинном применении он тормозит рост саркомы Йенсена на 85—99 %, саркомы М-1 — на 96—99, саркомы

45 — на 99, саркомы 536 — на 58 %. Характерно, что при значительном уменьшении оптимальной дозы препарата (в 80 раз) противоопухолевый эффект снижается слабо.

Высокочувствительными оказались также солидные опухоли мышей: саркому 37 он тормозит на 88 %, саркому АК — на 87, карциному НК — на 86 и саркому 180 — на 66 %. Менее выраженная антибластическая активность обнаружена у инбредных мышей с перевивными опухолями — меланомой B_{16}, раком легкого Льюис, карциномой 755, рост которых тормозится в пределах 50—60 %. Наряду со значительным противоопухолевым действием при солидных опухолях спиробромин проявляет и высокую антилейкозную активность, приводя к отчетливому (в 2—3 раза) увеличению продолжительности жизни животных с лейкозами La и Р-388.

Спиробромин сохраняет противоопухолевую активность при различных путях парентерального введения: внутрибрюшинном, внутримышечном, подкожном, а также при пероральном, причем эффективность в последнем случае несколько снижается, а при лейкозе La полностью исчезает. Препарат обладает большой широтой терапевтического действия.

Фармакокинетика. ^{14}C-спиробромин, меченный по диспиротрипиперазиниевому циклу, после внутривенного введения крысам с саркомой М-1 хорошо всасывается из сосудистого русла, о чем свидетельствует быстрое уменьшение радиоактивности в крови. Период полувыведения препарата из крови 12 ч. Сравнительно быстрая резорбция его из крови сопровождается значительным, хотя и неравномерным накоплением метки во внутренних органах и тканях. Наиболее высокий уровень радиоактивного изотопа определяется в органах и тканях уже через 5—15 мин после введения меченого препарата. В относительно бóльших количествах он поступает в органы дыхательных путей, костный мозг, почки, кожу и в опухолевую ткань.

Наибольшая радиоактивность отмечается в почках, трахее, гипофизе, бронхах, гортани. Несколько меньший уровень радиоактивного изотопа определяется в костном мозге, щитовидной железе, опухоли, тимусе, печени и толстой кишке. Более низкое содержание метки выявляется в селезенке, надпочечниках, легких и совсем незначительное в мышцах, головном мозге, сердце, лимфатических узлах, поджелудочной железе, коже, тонкой кишке и пищеводе.

Постепенно содержание радиоактивной метки в тканях уменьшается. Наиболее медленное ее снижение отмечается в селезенке, бронхах, гортани, легких, печени, опухоли, лимфатических узлах, органах эндокринной системы, в желудке и тонком кишечнике. Обращает внимание отсутствие избирательного накопления метки в опухоли и невысокое содержание ее в печени, а также довольно медленное удаление ее из этих тканей.

Меченый препарат и его метаболиты выводятся из организма довольно быстро. Уже через 3 ч с мочой выделяется 80,7 % введенной радиоактивности, а спустя сутки в организме определяются лишь ее следы. Выведение ^{14}C-изотопа происходит преимущественно с мочой (98,3 %) и лишь незначительная его часть — с калом (1,6 %).

Имеются некоторые отличия в распределении ^{14}C-спиробромина, меченного по β-бромпропионильным группам, по сравнению с распределением препарата, меченного по диспиротрипиперазиниевому циклу. Отмечается более быстрое (в 5 раз) снижение содержания радиоактивной метки в крови, где через 6 ч обнаруживаются лишь ее следы, а через сутки ^{14}C-изотоп полностью исчезает. В органы и ткани метка поступает также в более ранние сроки.

Характер распределения препарата, меченного по β-бромпропио-

нильной группировке, и степень его накопления примерно такие же, как и при введении спиробромина с меткой в диспиротрипиперазиниевом фрагменте молекулы. Отличие заключается в том, что снижение радиоактивности в органах и тканях происходит быстрее.

Так, в дыхательных путях радиоактивность за сутки выявляется лишь в виде следов, а в сердце, мышцах, костной ткани, гипофизе, щитовидной железе метки не определяются. Во всех других органах за исключением почек изотоп обнаруживается не более 2-х сут.

Предполагается, что происходит отщепление β-бромпропионильных остатков из молекулы спиробромина и выведение их из организма, тогда как остаток диспиротрипиперазиния фиксируется в органах и и тканях.

Механизм действия. В механизме биологического действия спиробромина важная роль принадлежит угнетению синтеза ДНК как в опухолевой, так и в нормальных тканях. Уже через 12 ч после однократного введения препарата в МПД (900 мг/кг) мышам с меланомой B_{16} отмечаются глубокие и стойкие нарушения синтеза ДНК в клетках опухоли, определяемые по кинетике включения 2-^{14}С-тимидина. В течение 4 сут синтез ДНК в опухолевых клетках угнетается на 80 %. В клетках костного мозга и селезенки торможение синтеза ДНК столь же глубокое, однако спустя 3 сут происходит постепенное его восстановление (до 70 % фоновых значений). В эпителии тонкого кишечника через сутки спиробромин подавляет синтез ДНК полностью, а через 4 сут — на 70 %. Существенных различий в характере воздействия спиробромина на синтез ДНК в клетках эпителия тонкой кишки здоровых мышей и с меланомой B_{16} не выявлено.

У здоровых мышей синтез ДНК в клетках костного мозга и селезенки под влиянием препарата ингибируется в меньшей степени, чем у мышей с меланомой. При введении препарата в меньшей дозе (500 мг/кг) в течение 4 сут синтез ДНК в клетках меланомы B_{16} подавляется на 50 %, а в кроветворных органах в эти сроки происходит восстановление и даже активация синтеза ДНК. Это свидетельствует об определенной избирательности действия спиробромина.

В механизме антибластической активности препарата важное место отводится его влиянию на хромосомный аппарат опухолевой клетки и угнетению митотической активности. Оказалось, что хромосомный аппарат клеток саркомы 45 более чувствителен к повреждающему действию спиробромина, чем таковой клеток костного мозга. Количество хромосомных аберраций в клетках опухоли заметно увеличивается уже через 3 ч после однократного введения препарата в терапевтической дозе — 150 мг/кг. Через 12 ч количество ана-телофаз с поврежденными хромосомами достигает 71 %, а через 96 ч — 85 %. Цитогенетические эффекты в опухолевых клетках проявляются преимущественно в виде хроматидных и хромосомных мостиков. При этом возрастает и количество повреждений в одной клетке. Уже через 12 ч после введения снижается митотический индекс, а спустя 96 ч пролиферативная активность опухоли в 2,5 раза ниже, чем в опухолях интактных животных.

В то же время в клетках костного мозга лишь через 12 ч появляются клетки с единичными хромосомными аберрациями, количество которых за 3 сут составляет лишь 18—22 %, а на 4-е сутки происходит их восстановление до уровня контроля. При этом спиробромин не оказывает влияния на пролиферацию клеток костного мозга, и митотический индекс существенно не изменяется.

Показания к применению. В клинике спиробромин рекомендован для лечения больных острым лейкозом (преимущественно в комбинации с другими препаратами), злокачественными неходжкинскими лим-

фомами, раком гортани, кожными ретикулезами. При онкологических заболеваниях этот препарат может использоваться как самостоятельное средство лечения, а также в комбинированной полихимиотерапии и в комплексе с лучевым воздействием.

Способ применения и дозы. Лиофилизированный спиробромин вводят больным внутривенно или внутримышечно. Суточная доза препарата колеблется от 200 до 800 мг (в среднем 500 мг). Если суточная доза не превышает 500 мг, то инъекцию спиробромина производят однократно. При более высоких суточных дозах препарат вводят больным ежедневно в два приема в равных дозах. У больных с острым лейкозом курс лечения продолжается 7—14 дней. После десятидневного перерыва проводят повторный курс химиотерапии, а при необходимости лечение продолжают.

При злокачественных лимфомах, раке гортани, кожных ретикулезах спиробромин назначают по 500 мг ежедневно в течение 10—30 дней. При успешном лечении через 1,5—2 месяца проводят повторный курс.

Побочное действие. В период лечения спиробромином у больных возможно появление парестезий, иногда возникают умеренные лейко- или тромбоцитопении, изредка — боли в сердце.

Противопоказания. Препарат не следует применять в терминальной стадии заболевания, при тяжелых болезнях печени, почек, сердечно-сосудистой системы, а также значительных лейко- и тромбоцитопениях.

Форма выпуска и хранение. Лиофилизированный спиробромин выпускают в ампулах емкостью 5 мл, содержащих 0,1 г сухого порошка. В упаковке 10 ампул. Хранят в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Spirobrominum lyophilisati 0,1
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ТИОДИПИН — THIODIPINUM

Тиодипин был впервые синтезирован в СССР. Он относится к соединениям группы этилениминов, противоопухолевое действие кото-

Тиодипин

рых определяют не только количество и размещения в молекуле высокореакционноспособных этилениминных групп, но и природа их носителя. Препарат был создан на основе 1,4-пиперазиндитиофосфорной кислоты и содержит в составе 4 этилениминные группы. Тиодипин является тиоаналогом дипина и очень незначительно отличается от последнего. Отличие его от близкого по структуре дипина заключается в том, что последний синтезирован на основе 1,4-пиперазиндифосфорной кислоты, а у двух атомов фосфора кислород заменен на серу. Важной особенностью тиодипина является его антибластическая эффективность при приеме внутрь.

По химическому строению тиодипин представляет собой тетраэтиленамид 1,4-пиперазиндитиофосфорной кислоты. Это белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, спирте и ацетоне, растворим в хлороформе.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Столь незначительные изменения в структуре препарата изменили спектр его антибластической активности и снизили его токсичность в 3—4 раза по сравнению с дипином. Для тиодипина характерны медленное нарастание интоксикации и гибель животных в отдаленные сроки (через 3—6 сут и более) после его применения в летальной дозе. Под действием тиодипина постепенно усиливаются вялость, общее истощение, снижается аппетит, животные теряют в весе, возникает стойкая прогрессирующая лейкопения, конъюнктивит, диарея. При этом наиболее чувствительны интенсивно пролиферирующие ткани, кроветворная система и слизистая пищеварительного тракта. В периферической крови отмечается панцитопения, а также выраженная аплазия миелоидной, лимфоидной и эритропоэтической тканей костного мозга.

Морфологически в слизистых тонкого и толстого кишечника обнаруживаются некротические и дистрофические изменения геморрагического характера, кроме того, происходят дегенеративные нарушения в печени, почках, атрофия лимфоидной ткани в тимусе, лимфатических узлах и селезенке.

Тиодипин проявляет активность не только при парентеральном, но и при пероральном введении, при этом действие на кроветворную систему слабее. Он приводит к полному рассасыванию саркомы Йенсена у крыс. Высокий эффект препарат проявляет при саркоме 45 крыс и саркоме М-49 мышей, тормозя рост опухолей на 80—95 % и вызывая у части животных их рассасывание. Морфологически в ткани опухолей обнаруживаются выраженные регрессивные изменения в ядре и цитоплазме опухолевых элементов с замещением погибших клеток соединительной тканью.

По степени действия на другие солидные перевивные опухоли, (саркома 180, саркома АК, саркома М-1, саркома 536) тиодипин несколько уступает дипину, тормозя их рост на 50—75 %. Очень слабое противоопухолевое действие отмечено при солидном варианте опухоли Эрлиха. В то же время он проявляет высокую активность при лимфолейкозе Л-IV мышей и способствует более медленному нарастанию в крови незрелых форм лейкоцитов, увеличивая при этом продолжительность жизни животных.

Широта терапевтического действия препарата не очень высока, и на чувствительных моделях опухолей химиотерапевтический индекс составляет 2—3,6. При уменьшении дозы препарата отмечается ослабление антибластической активности. Наилучший терапевтический эффект, как правило, можно получить, применяя тиодипин в высоких дозах, приближающихся к МПД. Для него характерна высокая кумуляция токсического действия (индекс кумуляции токсичности 75 %), хотя тиодипин очень быстро разрушается и выводится из организма.

Наиболее частым побочным действием препарата в МПД или в терапевтических дозах является лейкопения. У здоровых животных при пятикратном внутрибрюшинном введении тиодипина в курсовой дозе 120 мг/кг уже в первые дни отмечается значительное снижение общего содержания лейкоцитов, которое достигает максимума на 4—5-е сутки и сопровождается резким (на 75—80 %) уменьшением абсолютного количества как лимфоцитов, так и гранулоцитов. Вначале миелоидный и лимфоидный ростки кроветворения угнетаются одинаково. Однако через неделю число гранулоцитов начинает возрастать, тогда

как количество лимфоцитов держится на низком уровне до 3 недель. К этому сроку происходит также восстановление картины белой крови. По сравнению с дипином отмечаются более стойкая и длительная лейкопения и более медленное восстановление содержания гранулоцитов крови.

После перорального применения тиодипина лейкопения у животных не столь значительна. Обычно на 2—3-и сутки после окончания введения препарата в дозах 120 и 200 мг/кг наблюдается лишь незначительное кратковременное уменьшение числа лейкоцитов (на 30—40 %) Позднее наступает лейкоцитоз — увеличение числа лейкоцитов вдвое. При этом кривая изменения числа лимфоцитов почти полностью совпадает с таковой лейкоцитов. Содержание гранулоцитов изменяется в зависимости от дозы препарата: при дозе 120 мг/кг — гранулоцитопения, а при дозе 200 мг/кг — гранулоцитоз. Красная кровь не претерпевает существенных изменений.

В МПД тиодипин вызывает атрофию фолликулов селезенки и коркового слоя вилочковой железы с уменьшением размеров ее долек.

Препарат влияет на процесс гемокоагуляции, проявляя тенденцию к повышению свертываемости крови за счет ускорения фаз образования активного тромбопластина тромбина и фибрина. При этом отмечается ингибирование фибринолитической активности крови.

Фармакокинетика и метаболизм. Тиодипин в организме быстро превращается в дипин вследствие окислительного десульфирования. Доказательством этого является выявление метаболита ^{32}P-тиодипина — соединения, которое по величине Rf в точности соответствует ^{32}P-дипину. Вторым путем метаболизма является превращение образовавшегося дипина.

Распределение в организме тиодипина, меченного по фосфору, зависит от способа его применения. При пероральном введении отмечаются чрезвычайно низкая всасываемость его в пищеварительном тракте, быстрое выведение с фекалиями и как следствие — чрезвычайно низкое содержание в органах и тканях, за исключением желудка и кишечника.

После однократного перорального применения ^{32}P-тиодипина у животных с саркомой 45 в течение первых суток происходит постепенное нарастание радиоактивности крови от 0,04 до 0,1 %, печени — от 0,6 до 3, почек — от 0,2 до 0,5, кости — от 0,2 до 2,2 % введенной радиоактивности. Сравнительно высокое содержание изотопа определяется в опухолевой ткани — 1,5—1,6 % за сутки. В дальнейшем радиоактивность снижается и через 3 сут не определяется.

^{32}P-тиодипин довольно быстро выводится из организма главным образом через пищеварительный тракт. Уже за сутки из кишечника выделяется около 70—90 % радиоактивной метки и лишь 6 % ее выводится с мочой.

При использовании препарата, меченного по сере (^{35}S-тиодипина), содержание изотопа в органах на 2—3 порядка ниже, чем при введении ^{32}P-тиодипина. Изменяется также путь выведения метки: ^{35}S-тиодипин и его меченые метаболиты примерно в равных количествах выводятся с мочой и калом тогда как основная часть ^{32}P-тиодипина выводится с калом.

Механизм действия. Характерным свойством тиодипина, как и других содержащих этилениминные циклы веществ, является способность к алкилированию различных нуклеофильных групп белков и нуклеиновых кислот. Важную роль в обменных процессах белковой молекулы играет наличие у препарата пиперазинового цикла. Тиодипин в организме может выступать как окислитель с последующей инактивацией энзимов.

Показания к применению. Тиодипин применяют при лейкемических формах хронического лимфолейкоза, а иногда — и хронического миелолейкоза, при лимфогранулематозе у детей, а также в случаях наличия забрюшинных и легочных метастазов у больных после хирургического удаления первичного очага гипернефроидного рака.

Способ применения и дозы. Тиодипин принимают перорально в виде таблеток. Взрослым назначают от 0,005 до 0,05 г (5—50 мг) в сутки в 1—3 приема. Общая курсовая доза для взрослых может быть доведена до 0,5—0,75 г (500—750 мг). Детям препарат назначают, начиная с 0,1 мг/кг массы тела, а при хорошей переносимости увеличивают дозу до 0,5 мг/кг в сутки (в 3—4 приема).

Побочное действие. Тиодипин — относительно малотоксичный препарат и обычно хорошо переносится больными. В редких случаях возможны потеря аппетита, тошнота, рвота, которые самопроизвольно проходят после уменьшения дозы препарата или его отмены. При повышенной чувствительности или при передозировке у больных могут возникать отсроченные лейко- и тромбоцитопения.

Противопоказания. Тиодипин не рекомендуется применять при лейкопенических и сублейкемических формах хронического лимфолейкоза, медленно протекающем хроническом лимфолейкозе, в сравнительно раннем периоде болезни при относительно удовлетворительном состоянии больного, а также выраженных сопутствующих заболеваниях печени и почек с отчетливо выраженным нарушением их функций. Препарат противопоказан при тромбоцито-, лейкопении и тяжелой анемии.

Форма выпуска и хранение. Тиодипин выпускают в таблетках по 0,005 г (5 мг) и 0,01 г (10 мг). В упаковке по 25 шт. Препарат хранят в прохладном, сухом, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Thiodipini 0,005
D. t. d. № 25 in tabul.
S. По 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Rp.: Thiodipini 0,01
D. t. d. № 25 in tabul.
S. По 1 таблетке 3 раза в день после еды.

ТИОФОСФАМИД — THIOPHOSPHAMIDUM

Синонимы: Тио-Тэф, Deltespamine, Girostan, NSC-6396, Oncotepal, Onco-Tiotepa, R. P. 10090, STEPA, TEPA, TESPA, Tespamin, Testamin, Tetosyl, Thiophos, Thiophosphamide, Thiotef, Thio-TEPA, Thiotepum, Tifosyl, Tiofosyl, Treithyleye Triophosphoramide, Triethylene Thiophosphoramide, Triphosphoramide, TSPA.

Тиофосфамид относится к алкилирующим соединениям группы этилениминов и был в свое время одним из первых высокоэффективных препаратов этой группы, вызывающих регрессию многих солидных опухолей.

В онкологической практике ряда зарубежных стран тиофосфамид применяется с 1952 г., а в СССР — с 1960 г. Интерес к тиофосфамиду не угас до настоящего времени. Стойкий лечебный эффект при многих локализациях злокачественных опухолей, стабильность, хорошая переносимость больными служат основанием к широкому применению этого препарата в клинике.

Тиофосфамид является этиленамидопроизводным тиофосфорной кислоты и представляет собой триэтилентриамид тиофосфорной кислоты, содержащий три этилениминные группы. Это белый кристалли-

ческий порошок, растворимый в воде, спирте, хлороформе, бензоле и эфире, чувствительный к углекислоте воздуха. Водные растворы нестойки и не поддаются стерилизации. 0,1 %-й раствор препарата в изотоническом растворе хлорида натрия, применяемый в клинике, при температуре до 30 °С можно хранить до 45 ч.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Тиофосфамид является довольно токсичным препаратом. У него низкая обратимость токсического действия — за первые сутки она близка к нулю, тогда как за этот же период обратимость противоопухолевого действия составляет 40 %.

Основное проявление токсического действия тиофосфамида — угнетение гемопоэза. Особенно чувствителен к препарату лейко-, после него тромбоцитопоэз. После однократного применения препарата в токсической дозе (LD_{50}) у животных возникает резкая лейкопения,

Тиофосфамид

обусловленная значительным (на 80—90 %) уменьшением числа клеток как гранулоцитарного, так и лимфоидного ряда. На 30—40 % снижается число тромбоцитов крови, количество эритроцитов — незначительно, хотя число ретикулоцитов уменьшается в 2—3 раза. Характерно развитие отсроченных лейкопений.

Угнетение всех ростков кроветворения наблюдается также в костном мозге, а именно нарушаются созревание и дифференциация клеток миелоидного ряда, в результате чего костный мозг приобретает миелоцитарно-промиелоцитарный характер. Появляются формы раздражения и дегенеративные формы тромбоцитов с ослабленными адгезивными свойствами. Нарушения со стороны кроветворения обратимы и нормализуются в течение 2—3 недель. Под влиянием препарата заметно снижается активность свертывающей системы.

Угнетение лейкопоэза наблюдается и после применения препарата в курсовой терапевтической дозе — общее число лейкоцитов крови снижается на 70—75 %. В то же время количество кровяных пластинок и эритроцитов, а также содержание гемоглобина существенно не изменяются, хотя число ретикулоцитов уменьшается вдвое. Незначительные, кратковременные и легкообратимые изменения происходят и в костном мозге. Обнаружено, что степень угнетения гемопоэза у животных с опухолями меньше, чем у интактных. Хотя количество мегакариоцитов не изменено, функциональная активность тромбоцитов понижена. Несколько ослабляются коагуляционные свойства крови и угнетается ее фибринолитическая активность на фоне повышения уровня фибриногена.

Общетоксическое действие препарата проявляется в нарушении функционального состояния многих, прежде всего лимфоидных, органов и пищеварительного тракта.

Снижается масса селезенки, печени, многих эндокринных желез. После введения тиофосфамида интактным животным в дозе, равной LD_{50}, сорбция нейтрального красного в большинстве органов повышается, особенно значительно и довольно стойко в печени, селезенке,

легких и двенадцатиперстной кишке. Высокое содержание красителя регистрируется также в тканях почек, головного мозга и тимуса.

Даже после однократного введения препарата крысам в субтоксической дозе существенных нарушений мочеотделения и водно-солевого обмена не происходит. Лишь на 2-е сутки отмечаются снижение суточного потребления воды, кратковременное и незначительное повышение выделения натрия и калия. У животных несколько уменьшается водный диурез и усиливается экскреция креатинина. Существенных морфологических изменений в почках не обнаружено. Лишь после применения препарата в летальной дозе в почках собак развиваются тяжелые расстройства кровообращения, отмечаются изменения клубочков и извитых канальцев, достигающие степени некроза.

К действию тиофосфамида чувствительна эндокринная система. Применение препарата в токсической дозе сразу же вызывает незначительное усиление адренокортикотропной функции гипофиза и повышение уровня кортикостероидов в ткани надпочечников, затем резкое их снижение с последующим подъемом. При этом значительно возрастает уровень кортикостероидов в надпочечниках и крови, увеличивается экскреция с суточной мочой 17-кетогенных стероидов (КГС) и 17-кетостероидов (КС) при одновременном снижении содержания аскорбиновой кислоты. О выраженном функциональном напряжении системы гипофиз — кора надпочечников через 2—4 недели свидетельствуют также морфологические изменения в этих органах, протекающие на фоне их гипертрофии.

Даже в токсических дозах препарат не вызывает резких нарушений основных функций печени. Отмечается лишь незначительное уменьшение содержания общего белка и количества альбуминов, а также увеличение содержания всех глобулиновых фракций, особенно γ-глобулинов. Снижается антиокислительная активность печени, повышается общее содержание липидов. Изменения уровня отдельных липидных фракций носят нечеткий характер, за исключением повышения содержания свободной фракции холестерина. Угнетение антитоксической функции печени возникает через 3—5 сут после введения препарата в LD_{50} и достигает максимума на 10—15-е сутки. Нарушения этой функции нестойкие. Через 2 недели начинается ее постепенная нормализация, а через месяц происходит полное восстановление.

Определенные сдвиги выявлены и в энергетическом обмене печени. После однократного введения препарата происходят угнетение и разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, уменьшение содержания адениловых нуклеотидов, особенно АТФ. Снижается интенсивность процессов окисления α-кислот вследствие угнетения активности дегидрогеназ и микросомальных ферментов, нарушается кислородный гомеостаз. Даже в МПД тиофосфамид вызывает нарушения окислительно-восстановительных процессов, а также углеводного и белкового обменов.

Дисферментоз, вызываемый препаратом, отражается и на системах гликолиза и дыхания. Одной из его причин является изменение содержания и распределения микроэлементов, выполняющих функции кофакторов во многих ферментных системах.

После применения препарата в LD_{100} происходят некоторые изменения в содержании электролитов прежде всего в плазме, эритроцитах, мышцах и в меньшей степени — в почках. В печени существенные нарушения в обмене электролитов отсутствуют. Полагают, что изменения микроэлементного состава носят перераспределительный характер. Не остается интактным и обмен витаминов в организме. В субтоксической дозе препарат приводит к снижению содержания фосфорилированной формы витамина B_1 в печени, увеличению концентрации

витамина B_6 в крови и снижению количества витамина B_{12} в крови и печени.

В токсических и максимально переносимых дозах тиофосфамид у здоровых животных вызывает обратимое угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов и способности клеток ретикулоэндотелия к накоплению коллоидного серебра, снижение канцеролитических свойств сыворотки крови, уменьшение количества макрофагов, лейкоцитов, веретеновидных клеток и молодых фибробластов в рыхлой соединительной ткани, а также содержания пропердина.

Тиофосфамид проявляет высокий антибластический эффект в отношении широкого спектра перевивных опухолей эпителиального, мезенхимального и лимфоидного происхождения. Среди других фосфамидов он выделяется тем, что вызывает полную регрессию ряда опухолей. Из опухолей эпителиального происхождения полностью излечиваются эпидермальная карцинома Гранд, карцинома мочевого пузыря и карцинома легких Льюиса. Гранулоцитарная хлоролейкемия крыс полностью регрессирует в течение одной недели. Карциносаркому Уокера тиофосфамид тормозит на 99,9 %, саркому Йенсена — на 99,8, саркому 45 — на 99,2 (при 60—75 % рассасывания опухолей), слизистый рак печени РС-1 — на 92, саркому хомяков ХОП — на 97, остеогенную саркому Sa — на 78—89,2, лимфосаркому Гарднера — на 70 %. Более слабый эффект при саркоме М-1 (62,3 %), аденокарциноме кишечника SB-1 (57,5), лимфосаркоме Плисса (53,4), саркоме 536 (52,6 %). Метастатические лимфосаркомы Петерсена и Мэца слабо реагируют на этот препарат.

Тиофосфамид вызывает значительный эффект при трансплантированных опухолях мышей, обычно малочувствительных к химиотерапевтическим воздействиям.

Наиболее высокую противоопухолевую активность тиофосфамид проявляет при саркоме М-49 (99,2 % торможения роста опухоли), саркоме 298 (98,2), меланоме S-91 (85)), раке молочной железы (75,8), саркоме 37 (68,7), меланоме Гардинга — Пасси (57,3), гепатоме 22 (55 %). Саркому 180 и рак преджелудка ОЖ-5, саркому ЕМ и опухоль Эрлиха препарат ингибирует на 45—50 %. У животных с асцитными формами опухолей препарат приводит к значительному увеличению продолжительности жизни. При лимфоме ЛИО-1 эффекта не достигнуто, а при лимфолейкозе он незначителен. В эксперименте препарат проявляет отчетливое антиметастатическое действие.

Значительный цитостатический эффект проявляет тиофосфамид и на культурах опухолевых клеток Hela, Hep-2, AS, карциносаркомы Уокера, лимфосаркомы Плисса. Даже в слабых концентрациях он вызывает снижение митотической активности клеточной культуры Hep-2. Высокочувствительной к тиофосфамиду оказалась также культура клеток рака яичника человека CaOv. Характерно, что гибель опухолевых клеток наступает при меньших концентрациях препарата по сравнению с нормальными культурами эпителия эмбриона человека.

К препарату резистентны внутримозговые злокачественные опухоли и клетки рака легкого человека, культивируемые в диффузионных камерах in vivo, а также штамм хондросаркомы.

Препарат обладает низкими избирательностью и широтой терапевтического действия.

Под влиянием тиофосфамида в клетках опухоли происходит значительное снижение митотической активности, появляются патологические митозы, транслокации и фрагментации хромосом, деструктивные и дистрофические изменения в цитоплазме и ядрах. В дальнейшем повышается активность окислительных и лизосомных ферментов, появляется большое количество липидных включений в цитоплазме

с последующим некрозом, лизисом опухолевых клеток и образованием на их месте рубца. В процессе регрессии опухолей происходит активация соединительной ткани, проявляющаяся в повышении канцеролитической активности сыворотки крови, увеличении числа молодых фибробластов и камбиальных клеток, а также числа макрофагов. При этом повышается также активность купферовских клеток печени, увеличивается число гистиоцитов в отпечатках раневого экссудата.

На введение препарата в терапевтической дозе система гипофиз — кора надпочечников отвечает повышением адренокортикотропной активности гипофиза кортикообразовательной и андрогенной функций коры надпочечников. Гонадотропная функция гипофиза при этом ослабляется. У интактных животных эти изменения выражены сильнее, чем у животных с опухолями. Активно реагирует на препарат и система гипофиз — яичники. У интактных крыс препарат приводит к снижению массы гипофиза, яичников и матки, уменьшению периода течки, изменению структуры яичников.

В курсовой лечебной дозе тиофосфамид существенно не изменяет поглотительно-выделительную и антитоксическую функции печени. На фоне значительного увеличения содержания общего белка возникает диспротеинемия за счет уменьшения содержания альбуминов, увеличения α, β и γ-глобулинов и снижения альбуминово-глобулинового коэффициента. Несколько ослабляется гликогенообразовательная функция печени. При выраженном антибластическом эффекте у животных с опухолями многие функции печени заметно улучшаются, гистоструктура органа нормализуется. При этом не выявлено заметных нарушений функций почек, за исключением повышения натрийуреза.

Препарат в терапевтических дозах приводит к дефициту микроэлементов: никеля, цинка, меди, молибдена и марганца, уровень которых восстанавливается в течение двух недель. Он вызывает выраженную атрофию тканей тимико-лимфатической системы (семенников, селезенки, тимуса). Незначительные морфологические изменения выявлены в эпителиальных структурах органов пищеварительного тракта с воспалительной инфильтрацией слизистой и повреждением энтерохромаффинного аппарата клеток и подслизистого слоя. Репаративная регенерация происходит довольно быстро в течение 7—10 сут. В поджелудочной железе морфологических изменений не обнаружено.

Фармакокинетика и метаболизм. С помощью γ-(4-нитробензил)-пиридина показано, что после внутривенного введения животным тиофосфамид циркулирует в крови около 6 ч, связываясь при этом с альбуминами сыворотки. Через 5 мин он распределяется в органах довольно равномерно. В крови максимальная концентрация препарата определяется на 20-й минуте, после чего происходит постепенное ее снижение. К этому времени наибольшее количество препарата содержится в печени, почках, опухоли и селезенке. Избирательного его накопления в органах или опухоли не обнаружено. Преимущественного накопления метки в опухоли можно добиться с помощью постоянного тока. В условиях электрофореза ^{35}S-тиофосфамид быстро всасывается через кожу и проникает в опухоль на значительную глубину. Содержание метки в опухоли через час в 4 раза выше, чем при внутрибрюшинном введении. Максимальная радиоактивность в опухоли обнаруживается через 3 ч и в 10 раз превышает наблюдаемую после внутрибрюшинного введения. Спустя 6 ч уровень изотопа во всех органах резко падает, оставаясь ниже, чем в опухоли.

Через 6 ч после введения препарат определяется только в почках, селезенке и опухоли. Распад тиофосфамида в организме происходит

медленно, период полураспада препарата в сыворотке довольно высок.

Характерно, что у животных с лекарственно-устойчивым вариантом карциномы Герена накопление тиофосфамида в опухолевой и нормальной тканях значительно выше, чем у животных с чувствительным вариантом той же опухоли. Более 40 % препарата в этом случае не вступает в реакцию с нуклеофильными центрами ткани устойчивой опухоли.

В нормальных тканях интактных животных содержание препарата выше по сравнению с таковым в тканях опухолевых животных, хотя распределенне его происходит аналогично

Основное количество препарата выводится почками в течение 6—8 ч и определяется в моче на протяжении 24—26 ч. За этот период у интактиых животных обычно выводится 60—90 % препарата, введенного внутризенно, а у крыс с опухолью — 30—70 %. Экскреция тиофосфамида в значительной мере зависит от диуреза. Несколько отличается распределение в организме препарата, меченного по сере (^{35}S) или по фосфору (^{32}P).

При подкожном или пероральном введении животным радиоактнвный тиофосфамид всасывается в кровь довольно быстро. При этом 90 % ^{35}S-тиофосфамида исчезает из нее в течение 2—3 мин, а через 15—30 мин обнаруживается лишь 2 % введенной радиоактивности, которая через 4 ч снижается вдвое, а спустя 6 ч вновь повышается, достигая максимума (2,5 %) через сутки. В течение 2 сут происходит интенсивное выведение тиофосфамида или продуктов его биотрансформации из организма. Меченый препарат и его радиоактивные метаболиты обнаружнваются в крови на протяжении 60 ч.

Распределение меченого тиофосфамида при введении внутрь или подкожно происходит прнмерно одинаково. Максимум накопления радиоактивности в большинстве органов определяется на протяжении 2—4 ч. Исключение составляет селезенка,где максимальная радиоактивность обнаруживается в течение суток. В последующие 2 сут отмечается второй подъем радиоактивности в крови, после чего в большинстве органов она значительно снижается.

Независимо от пути введения препарата самый высокий уровень радиоактивной метки определяется в пищеварительном тракте. У крыс и собак меченая сера быстро отщепляется от препарата и частично выводится через пищеварительный тракт и почки, а частично накапливается в почках, легких, селезенке н стенке тонкого кишечника В печени, яичниках и костях происходит накопление радиоактивного фосфора. Тиофосфамид почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не обнаружнвается в органах центральной нервной системы.

После перорального его введения около 45 % радиоактивной метки выделяется с мочой в течение 60 ч, тогда как через пищеварительный тракт выводится за это время около 20 % меченого препарата и его радиоактявных метаболитов. При внутривенном введении около 80 % меченых метаболитов препарата обнаруживается в моче за сутки.

Наиболее интенсивное выделение происходит в период 4—24 ч, прнчем в первые часы радиоактивность в моче и кале представлена главным образом радиоактивной серой, а к концу первых суток половину ее составляет меченый фосфор. На 3-и сутки радиоактивность мочи снижается и составляет 0,5—0,8 % исходного уровня.

Направления биотрансформации тиофосфамида у животных и человека различны. В организме животных в основном происходит десульфирование препарата с образованием фосфамида. В органах и тканях человека фосфамид не обнаруживается.

Механизм действия. Основными звеньями в механизме действия тиофосфамида являются нарушения нуклеопротеидного и белкового обменов, а также биоэнергетики клеток. Применение препарата в терапевтических дозах приводит к значительному снижению содержания нуклеиновых кислот в опухоли и селезенке. В ткани опухоли уменьшается преимущественно количество РНК, тогда как в селезенке более лабильной оказывается ДНК. Аналогичные данные получены при введении препарата в токсических дозах. При этом происходит заметная активация деполимераз (преимущественно РНК-азы II и ДНК-азы II).

Тиофосфамид заметно тормозит включение радиоактивной метки ^{32}P и ^{35}S, а также меченых предшественников в ДНК опухолевых клеток и лишь незначительно ингибирует включение радиоактивной метки в белок. Специфическое ингибирующее действие препарата на синтез ДНК обнаружено и на клетках линии СаО, СаVе, СаРа человека. В малых концентрациях он вызывает снижение включения ^3H-тимидина в клетку. Действие тиофосфамида в первую очередь проивляется на клетках, которые в момент введении не находится в фазе синтеза ДНК.

В условиях in vivo опухолевые клетки оказались более чувствительны к препарату, чем нормальные. При попадании в организм тиофосфамид быстро аккумулируется в клетках различных органов, где происходит интенсивное связывание его с белками. При этом отмечается изменение содержании и количественного соотношения белков в водорастворимой и мембранной фракциях клеток. Препарат заметно угнетает включение меченых предшественников в белок. Под влиянием тиофосфамида происходит торможение включения меченого глицина в клеточные белки грануляций.

Значительные изменения вызывает препарат со стороны энергетического обмена тканей, приводя к угнетению и разобщению дыхании и окислительного фосфорилирования, значительному уменьшению содержания адениловых нуклеотидов. Особенно глубокие и стойкие изменения отмечены в содержании АТФ, тогда как в отношении АДФ и АМФ они характеризуются фазностью, меньшей глубиной и продолжительностью. В реализации антибластического действии препарата большое значение имеет реакционная способность SH групп белков крови и опухоли. При успешной химиотерапии опухолей тиофосфамидом уровень SH групп, особенно белковых, заметно снижаетси. При этом уменьшается также содержание аминных и карбоксильных групп белков сыворотки крови.

На механизме действии тиофосфамида не могут не отразиться дисферментоз, вызываемый препаратом, и перераспределение некоторых микроэлементов, выполняющих функции кофакторов во многих ферментных системах. Препарат существенно (на 50—60 %) снижает митотическую активность опухолевых клеток. Соотношение фаз митоза при этом нарушено незначительно, а количество патологических митозов невелико. Репаративный синтез начинается уже через 96 ч. Тиофосфамид относится к мутагенам задержанного типа, вызывающим изменении в хромосомах клеток, находящихси в G_1 и S-фазах.

В немеченых клетках, которые находились в момент обработки препаратом в фазе G_2, аберрации не возникают. Для опухолевой ткани характерны задержка митозов в метафазе, уменьшение количества ана-телофаз, тогда как в костном мозге и роговице увеличивается число анафаз.

Цитогенетические изменения в клетках опухоли заключаются в распылении и гиперфрагментации хромосом в метафазе, а в костном мозге и роговице — в метафазе чаще наблюдается отставание хромосом.

В реализации аитибластического действия тиофосфамида на гормонозависимые опухоли важная роль принадлежит эндокринным факторам. Отмечена четкая корреляция противоопухолевого эффекта со степенью изменений в эндокринных органах. Существует точка зрения, что кроме прямого цитостатического действия тиофосфамид оказывает и опосредованное влияние через эту систему.

Показания к примсненію. Препарат с успехом примеияют у неоперабельных больиых со злокачественными опухолями яичника (папиллярная цистаденома и папиллярная аденокарцинома), назначают также больным раком яичника после нерадикальных операций при наличии диссеминации опухолн по брюшине с асцитом, метастазов в малый таз и легкие, сопровождающихся экссудативным плевритом.

Препарат рекомендуетси также для лечения больным раком молочной железы, мезотелиомой брюшины с асцитом и забрюшинными метастазами, раком мочевого пузыря и ретинобластомой.

Способ применения и дозы. Тиофосфамид можно вводить внутримышечно, внутривенно, внутрибрюшиино, внутриплеврально и внутриартериально. Применяют препарат по 10—30 мг 3 раза в неделю либо по 10 мг ежедневно в течение 5 дней. Возможно введение его в повышенной дозе 40—60 мг 1 раз в неделю или даже по 80—100 мг 1 раз в 3—4 недели. Общая курсоваи доза 200—300 мг или несколько выше.

В плевральную и брюшную полость тиофосфамид вводят после удаления экссудата по 20—40 мг, а иногда по 60—100 мг (внутрибрюшиино).

При раке мочевого пузыря производит внутрипузырные инстилляции по 60 мг в 60 мл стерильиой дистиллированиой воды 1 раз в неделю.

Побочное действие. Наиболее характерио для тиофосфамида довольно выраженное депрессивное действие иа кроветворение, в первую очередь на гранулоцитопоэз. Васкулиты наблюдаются редко.

Противопоказаиия. Тиофосфамид не рекомендуется назначать при общем тяжелом состоянии больных и кахексии, выраженной лейкотромбоцитопении и анемии, при наличии тяжелой раковой интоксикации, активном туберкулезе, гепатите, иефрите, тижелой недостаточности кровообращения, при алейкемических формах хроиического лейкоза.

Форма выпуска и хранеиия. Тиофосфамид выпускают в лиофилизированной форме в герметически закрытых стерильных флакоиах, содержащих по 0,01—0,02 г (10 или 20 мг) препарата. В упаковке 10 флаконов. Сохраняют тиофосфамид в прохладном, защищеииом от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Thiophosphamidi lyophilisati 0,01
D. t. d. № 25 in ampull.
S. Для инъекций.

ФАРМОРУБИЦИН — PHARMORUBICINUM

Синонимы: 4-эпи АДМ, 4-эпи — адриамицин, 4-эпи ДК, 4-эпи — доксорубицин, эпирубицин, 4'е-ДХ, 4'-Epiadriamycin, 4'-epi-adriamycin, Epidoxorubicin, 4'-Epidoxubicin, 4-Epi-Doxorubicin, Epirubicin, IMI-28, Pharmorubicin.

Фарморубицин — новый противоопухолевый антрациклиновый аитибиотик. Он является структурным аналогом известного в онкологической практике антибиотика адриамицина с несколько измеиенной конфигурацией ОН групп. Ои отличается от адриамицина эпимери-

зацией гидроксильной группы у 4-го углеродиого атома аминосахарного основания. У фарморубицина эти OH группы имеют экваториальное расположение, тогда как у адриамицина — осевое.

Незначительное изменение стереохимии гидроксильной группы в структуре фарморубицина в известной мере определяет не только специфическую антибластическую активность, но и токсикологические характеристики и хорошую переносимость препарата. Это структурное изменение внесло коррективы также в фармакокинетику и метаболизм.

Фарморубицин синтезирован и разработан итальянскими исследователями, изготовляется фирмой «Фармиталия Карло Эрба» (Италия.)

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. По токсикологическим характеристикам фарморубицин оказался значительно менее токсичным, чем адриамицин, в плане как общей острой и хронической токсичности, так и в особенности кардиотоксичности. Параметры острой токсичности у разных животных неодинаковы. Наиболее чувствительными к препарату оказались собаки. После однократного внутривенного введения препарата LD_{50} для мышей составляет 16—19 мг/кг, для крыс — 13,95, а для собак — всего лишь 2 мг/кг.

Фарморубицин

В эксперименте он на четверть менее токсичен, чем адриамицин. В опытах in vitro на культивированных клетках сердца мышей фарморубицин не приводит к изменению частоты сердцебиения даже в концентрациях, в 50 раз превышающих концентрацию адриамицина, которая наполовину снижает частоту биения сердца. Отсутствие столь выраженной кардиотоксичности было подтверждено и при исследовании функционального состояния сердечной деятельности у различных видов животных — мышей, крыс, кроликов и собак. При длительном и многократном введении препарата мышам и крысам фарморубицин оказался на 30 и 25 % соответственно менее кардиотоксичным, чем адриамицин, что подтверждается гистологическими исследованиями. На четверть меньшая кардиотоксичность фарморубицина была выявлена и у кроликов после применения препарата 3 раза в неделю на протяжении 6 недель. При этом минимальная кумулятивная кардиотоксическая доза для адриамицина при внутрибрюшинном и внутривенном введении оказалась ниже, чем для фарморубицина, а химиотерапевтический индекс последнего выше, чем у его предшественника. Одной из возможных причин различной степени кардиотоксичности обоих антибиотиков признается неодинаковое их влияние на кинетиче-

ские свойства плазмы и тканей, а также на внутриклеточный метаболизм кальция.

В эксперименте фарморубицин проявил высокую противоопухолевую активность на широком спектре перевивных солидных и асцитных опухолей, а также различных видов лейкемий. Антибластический эффект был получен у животных с карциномой молочной железы, саркомой 180 (солидная и асцитная формы), карциномой легких Льюис, меланомой B16, саркомой МС-2, опухолью, вызванной вирусом Молони, с моделью опухоли ободочной кишки — карциномой 38 и др. На моделях метастазирующих опухолей — саркоме МС-2 и карциноме легких Льюиса — отмечено отчетливое антиметастатическое действие препарата. Выраженную антилейкемическую активность проявил антибиотик у животных с лейкозами P388 и L1210, вирусной лейкемией Гросса. Хороший эффект получен также на некоторых моделях человека, перевитых бестимусным мышам: рак молочной железы, эпидермическая мелкоклеточная карцинома легких, рак предстательной железы, рак яичников, меланома. По спектру активности и степени эффективности действие фарморубицина в эквивалентных дозах подобно таковому адриамицина, а в некоторых случаях выше. Высокий химиотерапевтический индекс препарата дает возможность повышать лечебный эффект за счет увеличения дозы, что наряду с меньшей общей токсичностью, особенно кардиотоксичностью, и лучшей переносимостью, свидетельствует о значительных преимуществах фарморубицина перед адриамицином. Фарморубицин не обладает перекрестной резистентностью с алкилирующими соединениями.

Нарушения кроветворения у животных обычно выражены нерезко и проявляются в лейкопении средней степени. Снижение содержания тромбоцитов крови незначительно, наблюдается редко и чаще — к окончанию курса введения препарата. Хотя в настоящее время нет исчерпывающей информации о влиянии фарморубицина на репродуктивные органы, его тератогенных и эмбриотоксических свойствах, однако данные экспериментальных исследований указывают на то, что препарат может нарушить жизнеспособность утробного плода. Он проявляет также мутагенные и канцерогенные свойства при введении животным длительное время в высоких дозах.

Фармакокинетика и метаболизм. Несмотря на сходство химической структуры фарморубицина и адриамицина, имеются значительные отличия и в их фармакокинетике.

С помощью метода жидкостной хроматографии высокого давления с флюорометрической детекцией, позволяющего надежно оценить уровень неизмененного препарата и его метаболитов в плазме крови, показано, что кривые очищения плазмы крови и исчезновение фарморубицина из кровеносного русла после его внутривенного введения являются трехэкспонентными, изменяющимися по нисходящей кривой, с очень быстрой начальной и замедленной заключительной фазами элиминации, обусловленными задержкой препарата в органах и тканях с последующим постепенным снижением его концентрации. Оказалось, что средний период полувыведения фарморубицина из русла крови и уровень его в плазме ниже, чем у адриамицина. Распределение обоих препаратов в органах и тканях организма качественно сходно, однако в количественном отношении концентрация фарморубицина в сердце, селезенке, почках и печени обычно ниже, чем адриамицина.

По сравнению с адриамицином у фарморубицина более короткий период полужизни (30 ч для фарморубицина и 43 ч для адриамицина) и более высокий клиренс плазмы — 1400 мг/мин по сравнению с 880 мг/мин для адриамицина.

В основном элиминация фарморубицина происходит через печеночно-желчные протоки. Через 72 ч после инъекции антибиотика животным в желчи обнаруживается более 40 % введенной дозы, тогда как в моче определяется лишь 10 % препарата.

Имеются существенные отличия и в биотрансформации фарморубицина. Оказалось, что продукты его метаболизма, выделяемые с мочой, состоят из значительного числа 4-конъюгатов глюкуроновой кислоты. Такая конъюгация никогда не наблюдалась у адриамицина. Считают, что она обеспечивается эпимеризацией ОН группы у 4-го атома углерода аминосахарного основания. Возникающая метаболическая картина согласуется с более быстрой элиминацией фарморубицина и его меньшей токсичностью по сравнению с адриамицином.

Основным продуктом метаболизма антибиотика является его 13-ОН-производное, содержание которого в плазме соответствует концентрации неизмененного препарата и находится на низком уровне. Этому метаболиту придается важное значение в проявлении биологической активности препарата. Высказывается предположение, что в метаболизме фарморубицина активно участвует поджелудочная железа.

Высокие показатели плазменной очистки (0,91/мин) свидетельствуют о том, что медленное выведение антибиотика вызвано обширным тканевым обменом. Препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Механизм действия фарморубицина главным образом связан с его способностью соединяться с ДНК. В проявлении общей биологической, в том числе противоопухолевой, активности фарморубицина важное значение придается трем основным механизмам. Прежде всего, будучи введенным в организм, фарморубицин способен интеркалироваться в ДНК. Такое внедрение в структуру ДНК в свою очередь препятствует синтезу не только ДНК, но и РНК, ингибируя таким образом все их функции.

Другой предполагаемый механизм действия фарморубицина заключается в непосредственном реагировании его с клеточными мембранами различных органов и тканей, в том числе опухолей. А изменение структуры поверхности опухолевых клеток может привести к изменениям их антигенной структуры, в результате чего клетки опухоли легче распознаются и подвергаются атаке защитных иммунных механизмов.

Признается также, что при реагировании фарморубицина с клеточной мембраной может происходить его взаимодействие со свободными радикалами, в результате которого сам антибиотик может превратиться в один из таких радикалов.

Исследования на клеточных культурах продемонстрировали быстрое проникновение антибиотика в клетку, его преимущественную локализацию в ядре и торможение им синтеза нуклеиновых кислот, а также митоза.

Показания к применению. Широкий диапазон антибластической активности фарморубицина обнаружен в клинике. Признается, что терапевтический эффект антибиотика у больных в общем эквивалентен таковому адриамицина как по частоте возникающих ремиссий, так и по их продолжительности.

Препарат рекомендован для лечения больных раком молочной железы, раком яичников, раком легкого, при неходжкинских лимфомах, а в комбинированной полихимиотерапии — при раке желудка, поджелудочной железы и саркомах мягких тканей. Существует точка зрения, что при раке молочной железы эффективность фарморубицина выше, чем адриамицина.

Имеются сведения о противоопухолевом действии антибиотика при карциноме прямой кишки и злокачественной меланоме. Средняя продолжительность ремиссий иногда достигает года, что значительно выше, чем при лечении адриамицином; ремиссии нередко бывают полными. При этом заметно повышается и средняя продолжительность жизни больных.

Фарморубицин с успехом можно включать в различные схемы полихимиотерапии, а также применять в комплексе с лучевой терапией.

Способ применения и дозы. Фарморубицин вводят только внутривенно. При пероральном применении препарат неактивен, внутримышечное или интратекальное введение также исключаются. Рекомендуется вводить его через систему внутривенного вливания физиологического раствора, промывая вену этим раствором после завершения инъекции антибиотика во избежание случайного попадания препарата под кожу и возможности развития флебита вплоть до некроза.

Фарморубицин растворяют в физиологическом растворе или стерильной воде для инъекций из расчета, чтобы в 1 мл готового раствора содержалось не более 2 мг препарата, т. е. к 10 мг лиофилизированного порошка препарата добавляют 5 мл растворителя, а к 50 мг — 25 мл растворителя. Затем ампулу тщательно встряхивают до полного растворения антибиотика. Приготовленный раствор стабилен при комнатной температуре и в защищенном от света месте может сохраняться в течение суток, а при хранении в холодильнике — на протяжении 2 сут. При растворении антибиотика необходимо соблюдать осторожность во избежание попадания его на слизистые оболочки и кожу.

В случае комбинированного использования фарморубицина с другими противоопухолевыми препаратами не рекомендуется смешивать лекарства в одном шприце. Не следует также смешивать антибиотик с гепарином, так как эти вещества химически несовместимы, а при определенном их соотношении может выпасть осадок.

В клинике используют два режима внутривенного введения фарморубицина: три дня подряд (1,2 и 3-й дни) по 30 мг/м^2 (50 мг) либо однократно 90 мг/м^2 (150 мг). Циклы повторяют через каждые 3—4 недели, на курс лечения — не менее 3—4 циклов. Общая курсовая доза не должна превышать 500—550 мг/м^2.

Побочное действие. Наряду с высокой противоопухолевой активностью при многих локализациях опухолей и лейкозов фарморубицин у онкологических больных проявил меньшую, чем адриамицин, токсичность. В основном антибиотик переносится больными вполне удовлетворительно, без существенных проявлений токсикоза.

В процессе лечения фарморубицином наиболее часто наблюдаются нарушения кроветворения в виде лейкопений, алопеция, тошнота и рвота. Иногда возникает гепатотоксичность, изредка — стоматит, диарея, тромбоцитопения, гипертермия, токсикодермия. Однако в отличие от адриамицина фарморубицин реже и в меньшей степени угнетает гемопоэз, менее кардиотоксичен, вызывает не столь выраженные изменения со стороны пищеварительного тракта.

Алопеция обычно обратима и возникает у 60—70 % больных. Мукозиты могут появляться через 5—10 дней после начала лечения в виде стоматита, иногда с эрозированными болезненными участками по краям языка и в подъязычной области.

Лейкопения возникает нередко, она обратима. Наиболее низкое количество лейкоцитов отмечается между 10-м и 14-м днями с восстановлением показателей через 3 недели.

Кардиотоксичность возникает редко и обычно слабо выражена. Кардиомиопатия, появляющаяся в процессе лечения антибиотиком

в высоких дозах, не является угрожающей. Она связана со снижением напряжения комплекса QRS, увеличением систолического интервала и снижением фракций желудочковых выбросов. Такие изменения ЭКГ, как уплощение или инверсия кривой Т, уменьшение сегмента S-T и появление аритмии, преходящи и не всегда должны служить показаниями для прекращения лечения. Нарушение сердечной деятельности может проявиться и через несколько недель после прекращения лечения. Поэтому желательно повторное снятие у больных ЭКГ.

В процессе химиотерапии препарат может вызвать у больных окрашивание мочи в красный цвет. Умеренно выраженная токсичность фарморубицина позволяет проводить лечение больных амбулаторно.

Противопоказания. Применение фарморубицина противопоказано у больных со значительной миелосупрессией, вызванной предшествующим лечением другими антибластическими препаратами, в том числе антрациклиновыми антибиотиками или лучевой терапией.

Не рекомендуется также применять препарат у больных с ранее перенесенной или имеющейся кардиопатией, при тяжелых нарушениях функциональной деятельности печени и почек, а также у беременных женщин.

Форма выпуска и хранение. Фарморубицин гидрохлорид выпускается в форме лиофилизированного порошка. В ампуле содержится по 0,01 или 0,05 г (10—50 мг) препарата, к комплекту прилагаются ампулы с растворителем.

Rp.: Pharmorubicini 0,01
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ФЕНТИРИН — PHENTIRINUM

Фентирин впервые разработан и получен в СССР. Он относится к алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов. При синтезе

$$(Cl-CH_2-CH_2)_2N-C_6H_4-O-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH\cdot 2HCl$$

Фентирин

этого препарата в качестве природного носителя ди(2-хлорэтил) аминных групп была использована незаменимая аминокислота тирозин. При синтезе фентирина учитывалось, что тирозин служит исходным материалом для синтеза меланина. Показано, что он активно участвует в метаболизме меланом, содержащих тирозиназу — окислительный фермент, катализирующий синтез меланина. Предполагалось, что введение тирозина в молекулу препарата будет способствовать избирательному накоплению его в меланомах.

По химическому строению фентирин представляет собой дигидрохлорид-*о*-*п*-ди(2-хлорэтил) аминофенил-*D*, *L*-тирозин. Это белый мелкокристаллический порошок, плохо растворимый в воде и спирте.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Фентирин отличается от близкого по строению сарколизина фармакологическими свойствами и спектром антибластической активности, что

свидетельствует о важной роли тирозина в реализации противоопухолевого эффекта.

Фентирин оказался малотоксичным соединением, действие которого зависит от способа введения. Гибель мелких животных при парентеральном введении фентирина в летальных дозах обычно наступает на 4—6-е сутки при общих признаках отравления, характерных для хлорэтиламинов. В случае перорального применения препарата интоксикация развивается быстрее, животные (мыши и крысы) погибают в более ранние сроки (на 1—4-е сутки) при явлениях истощения, потери аппетита, рвоты, саливации, диареи (иногда с примесью крови), развитии конъюнктивита. Этого не наблюдается при парентеральном введении препарата, и гибель животных наступает в более поздние сроки (иногда на 15—20-е сутки).

Собаки оказались более чувствительными к препарату. При десятидневном пероральном применении фентирина доза 12 мг/кг оказалась смертельной — собака погибла на 12-е сутки. В процессе введения препарата у собак отмечались потеря аппетита, рвота, обильная саливация, конъюнктивит, диарея, вялость, снижение массы тела на 4—8 %. Морфологически обнаружены глубокие атрофические изменения в органах с высокой пролиферативной активностью: лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, щитовидной железе, слизистой пищеварительного тракта со множественными геморрагическими эрозиями. Выявлены дистрофические изменения в печени и почках, нарушения сердечной деятельности.

Доза 6 мг/кг при ежедневном введении внутрь в течение 10 дней для собак переносима. Смертельна для них при однократном внутривенном введении доза 15 мг/кг. Лечебной дозой при курсовом пероральном введении является 3 мг/кг, а при парентериальном применении — 0,3 мг/кг. Доза 0,6 мг/кг — переносимая токсическая, а 1,2 мг/кг — переносимая высокотоксическая.

По противоопухолевой активности фентирин несколько уступает сарколизину. Он вызывает торможение роста ряда перевивных опухолей в среднем на 60—90 %. Так, саркому 45 он тормозит лишь на 78 %, а саркому 298 — на 80 %, тогда как сарколизин в большинстве случаев приводит к рассасыванию этих видов опухолей. Несколько меньший эффект получен при меланоме S-91 Клайдмана — 65 % и карциносаркоме Уокера — 88 %. Однако фентирин проявляет более высокую активность в отношении двух перевивных меланом: меланому Гардинга — Пасси мышей, резистентную к большинству алкилирующих веществ, он ингибирует на 77 %, а меланотическую меланому хомячков — на 88 %. При оптимальном режиме лечения, когда препарат вводится с интервалом 48 или 72 ч, активность его повышается, и торможение роста меланомы хомячков достигает 90—96 %. Морфологически в клетках меланом отмечаются нарушение митотической активности, глубокие дистрофические и деструктивные изменения в ядрах и цитоплазме, приводящие большинство опухолевых клеток к гибели с выходом гранул меланина в межклеточное пространство, последующим фагоцитозом его макрофагами, а затем к исчезновению элементов опухоли и образованию соединительнотканного рубца. Характерным для фентирина является усиление пигментообразовании в меланомах.

Из других солидных опухолей наиболее чувствительной к препарату оказалась саркома Йенсена крыс, которую фентирин тормозит на 99 %. Умеренный эффект наблюдался при саркоме 37 мышей (64 %), саркоме Крокера (50 %), а штаммы карциномы молочной железы мышей МАП и РМН оказались резистентными к препарату. Фентирин проявил хороший лечебный эффект при спонтанной трансмиссивной

саркоме, опухоли молочной железы, яичка и щитовидной железы собак и оказался неэффективным при спонтанной ангиосаркоме твердого неба и раке прямой кишки этих животных.

При сравнении методов применения фентирина в эксперименте наилучший интегральный терапевтический эффект получен при введении препарата перорально. Обращает внимание, что при неполном рассасывании опухолей после терапии фентирином процесс их рецидивирования протекает медленно.

Из побочных явлений препарату, как и другим соединениям группы хлорэтиламинов, свойственно угнетение кроветворения, особенно лейкопоэза. Однако в отличие от других веществ фентирин действует на кровь мягче. После проведения курса лечения животных с меланомой S-91 в крови остается до 75 % общего количества лейкоцитов, содержание которых самопроизвольно и полностью восстанавливается в течение 10—12 сут.

Кроветворение у крыс более чувствительно к препарату, чем у мышей. У крыс с саркомой 45 к концу курса химиотерапии число лейкоцитов снижается на 40—50 %. Фентирин обладает способностью сильнее угнетать лимфопоэз по сравнению с миелопоэзом. Лейкопения обусловлена главным образом стойким уменьшением абсолютного количества лимфоцитов (в 4—5 раз), восстановление которых происходит через 2—4 недели. Содержание же нейтрофильных лейкоцитов к концу курса введения фентирина, напротив, увеличивается.

Препарат сильнее угнетает гемопоэз у интактных, чем у опухолевых, крыс. В летальных дозах он оказывает токсическое влияние на стволовые клетки костного мозга и селезенки, а в переносимых — лишь значительно (на 90 %) уменьшает число стволовых клеток селезенки. Количество эритроцитов, тромбоцитов и содержание гемоглобина существенно не изменяются. При пероральном введении фентирина в терапевтических дозах наблюдаются изменения со стороны лимфоидного кроветворения, пищеварительного тракта и сердечной деятельности. Биохимические исследования не выявили закономерных изменений в содержании мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы и электролитов. После внутривенных инъекций препарата изменения в пищеварительном тракте отсутствуют, а со стороны кроветворения и сердца наблюдаются умеренные сдвиги.

В высоких токсических и субтоксических дозах фентирин приводит к изменениям в лимфопролиферативных органах (лимфатических узлах, селезенке, тимусе) и пищеварительном тракте в виде геморрагических энтеритов и колитов, в печени, почках, щитовидной железе, герминативных органах, а также к изменениям в деятельности сердца, проявляющимся в урежении пульса, изменениях электрокардиограммы, напоминающих токсический миокардит, более выраженных при внутривенном введении препарата.

Обращает внимание гормональная активность фентирина, заключающаяся в способности вызывать у собак маточные кровотечения, лактацию, приводить к изменению массы эндокринных органов (щитовидной железы, матки, надпочечников) и атрофическим изменениям в щитовидной железе. В токсических дозах препарат действует на центральную нервную систему — у животных наблюдается рвота, иногда — гиперсаливация и адинамия. Действие фентирина на щитовидную железу подобно эффекту тиреоидных гормонов (прямому и опосредованному через гипоталамус и гипофиз) и заключается в угнетении выработки тиреотропного гормона гипофиза и тироксина. Препарат обладает сильным раздражающим действием, вызывая рвоту, обильную саливацию и конъюнктивит.

Одной из основных мишеней действия препарата является лимфоидная ткань. Угнетение синтеза ДНК в большинстве лимфоидных органов приводит к нарушению иммунитета. Поражение щитовидной железы усугубляет возникающую иммунодепрессию, проявляющуюся в обратимых нарушениях трансплантационного иммунитета, бляшко- и розеткообразования, ослаблении иммунного ответа, снижении фагоцитарной активности макрофагов и цитологических изменениях в них. Особенно сильно угнетается их поглотительная способность.

В терапевтических дозах фентирин обратимо ингибирует активность неспецифических оксидаз печени. Этот эффект дозозависим и сохраняется в течение продолжительного времени (до 3 недель). Не исключено, что стойкое ингибирование метаболической способности печени играет существенную роль в фармакокинетике препарата.

Фармакокинетика. При попадании в организм фентирин быстро, уже в течение первых минут, всасывается, связывается с субстратами и довольно быстро выводится. Предполагается, что при пероральном введении происходит лишь частичное всасывание препарата в пищеварительном тракте при отсутствии кумулятивного действия. Невсосавшаяся часть фентирина (около 90 %) выводится через кишечник, поражая при этом слизистую толстого кишечника и прямой кишки.

Время циркуляции препарата в организме также зависит от пути его введения. Основная масса препарата при пероральном введении выводится в первые 2 ч, а оставшаяся часть — в течение 1—2 сут. Значительно длительнее период его циркуляции в организме при внутривенном введении: препарат выводится лишь через 48—72 ч, а следы его можно обнаружить даже спустя 96 ч.

Механизм действия. В механизме действия фентирина важное значение придается нарушению синтеза ДНК. Предполагается, что препарат алкилирует нуклеиновые кислоты. Как при пероральном, так и при внутривенном применении под влиянием препарата отмечается угнетение синтеза ДНК в нормальных активно пролиферирующих тканях, особенно в тимусе, селезенке, а также печени.

Максимальное угнетение синтеза ДНК в тимусе и селезенке наступает через 24 ч, а в печени — через 48 ч после перорального и через 24 ч после внутривенного введения. Изменения эти нестойкие и уже через 4 сут сменяются выраженной (вдвое или втрое) стимуляцией включения ^3H-тимидина в ДНК всех органов. В опухолевой ткани угнетение синтеза ДНК держится дольше.

Показания к применеиию. Лимфотропное действие фентирина подтверждено в клинике. Препарат с успехом используется при распространенных формах хронического лимфолейкоза, протекающих с гиперлейкоцитозом, и лимфоретикулеза, включая формы заболевания, устойчивые к другим антибластическим средствам и лучевой терапии.

Высокий эффект получен также при резистентных формах лимфогранулематоза, неходжкинских лимфомах и других лимфопролиферативных заболеваниях. В процессе лечения у больных отмечается значительное уменьшение размеров лимфоузлов, печени и селезенки, довольно быстрое (в течение 2—3 недель) снижение числа лейкоцитов до допустимых пределов.

Способ применения и дозы. Фентирин применяется перорально в таблетках по 50—75 мг 1 раз в сутки. На курс лечения рекомендуется 0,7—1,4 г (700—1400 мг), чаще 1—1,2 г (1000—1200 мг) препарата. За час до его приема рекомендуется применять антиэметические средства. В период лечения у больных могут возникать лейкопения, связанная в основном с уменьшением числа лимфоцитов крови, и тромбоцитопения, а также тошнота, рвота, диарея. Длительность ремиссий колеблется от 6 до 16, а в среднем составляет 9—10 месяцев и превосхо-

дит продолжительность ремиссий при химиотерапии аналогичными препаратамн.

При достижении объективного и субъективного эффектов повторные курсы лечения проводят через 1—1,5 месяца после окончания первого курса. Последующие курсы химиотерапии можно проводить, удлиняя интервалы между курсами до 2—3 месяцев.

Побочное действие. Основное побочное действие фентирина заключается в угнетении лимфопоэза. При резком уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов лечение фентирином следует прекратить. При приеме препарата могут наблюдаться тошнота, рвота, которые устраняются антиэметиками, а также диарея.

Противопоказания. Фентирин не рекомендуется применять больным при резком истощении организма, терминальных стадиях заболевания, при выраженных лейко-, тромбоцитопении, анемии, тяжелых сопутствующих заболеваниях (активный туберкулез, паренхиматозный гепатит, нефрит, недостаточность кровообращения).

Форма выпуска и условия хранения. Фентирин выпускается в таблетках по 0,025 г (25 мг), укупоренных в герметически закрытых флаконах. Хранят препарат в сухом, защищенном от света месте при температуре 5—10 °С по списку А.

Rp.: Phentirini 0,025
D. t. d. N 100 in tabul.
S. По 2 таблетки в день после еды.

ФОПУРИН — PHOPURINUM

Синоним: Румитера.

Фопурин представляет собой оригинальный отечественный препарат из группы этиленнминов. Это препарат нового типа с двойственным механизмом действия. Исследования по синтезу диэтиленамидопроизводных кислот фосфора на основе различных производных пурина позволили получить ряд химических соединений, среди которых по антибластической и антилейкозной активности был выделен 2-диметиламино-6-диэтилениминофосфамидо-7-метилпурин (фопурин).

Фопурин

Особенностью химического строения фопурина является наличие в его структуре двух этилениминных групп, обусловливающих его алкилирующие свойства, а также пуринового кольца со свойствами антиметаболита в организме.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. В полулетальной дозе (LD_{50}) фопурин вызывает значительное угнетение

гемопоэза у животных. Лейкопения (с максимумом снижения числа лейкоцитов на 6-е сутки) возникает за счет уменьшения содержания лимфоцитов и особенно нейтрофильных гранулоцитов. Через 2—4 недели нейтропения сменяется нейтрофилезом. В периферической крови отмечается выраженное снижение числа ретикулоцитов, а позднее — эритроцитов и содержания гемоглобина. В костном мозге наблюдается угнетение всех ростков кроветворения с заметным уменьшением клеточности. Особенно глубоко угнетаются эритро- и гранулоцитопоэз, слабее — лимфопоэз, наименее чувствителен — мегакариоцитопоэз.

При введении препарата в субтоксических дозах отмечается лишь умеренная лейкопения с последующим лейкоцитозом, а после применения его в МПД лейкопеническое действие проявляется слабо. Выраженный миелотоксический эффект сопровождается также уменьшением клеточного состава лимфоидных органов. Восстановление гемопоэза в основном происходит за счет регенерации гранулоцитопоэза, а также эритроидных элементов, тогда как нормализация содержания мегакариоцитов и лимфоидных клеток несколько запаздывает.

Обнаружена тропность к препарату лимфоидных органов. Под влиянием фопурина в LD_{50} уменьшается масса тимуса и селезенки (до 45 %), отмечается их структурная дезорганизация с уменьшением содержания лимфоидных элементов. Некоторые животные гибнут при прогрессирующей панцитопении и аплазии лимфоидной ткани. У выживших животных в течение 2—3 недель происходит нормализация картины крови, костного мозга и клеточности лимфоидных органов. Обратимый процесс клеточной дезорганизации лимфоидных органов наблюдается и при применении препарата в субтоксических дозах.

Фопурин в субтоксической дозе проявляет в эксперименте отчетливые иммунодепрессивные свойства, угнетая индуктивную и продуктивную фазы первичного иммунного ответа на ранних, а также поздних этапах репаративного периода. В цитологическом аспекте механизм этой депрессии заключается в угнетении образования лимфоидных клеток, ответственных за иммуногенез. Иммунодепрессивное действие проявляется одинаково как у интактных крыс, так и у животных с опухолью. Иммунологическая неполноценность лимфоидной ткани сохраняется довольно длительное время, хотя и обратима.

После применения препарата в субтоксических дозах обнаруживаются изменения в печени: интенсификация аутолитических процессов, нарушение дезинтоксикации аммиака, повышение активности катепсинов и содержания остаточного азота. Уже в первые сутки после однократного введения препарата значительно возрастает уровень перекисей и липидов, который носит фазовый характер. Снижение антиокислительной активности липидов печени сопровождается уменьшением количества антиоксидантов и увеличением содержания свободных радикалов, что в свою очередь приводит к изменениям структуры и функции мембран. Деструктивно-дистрофические изменения обнаружены в почках. В корковом и мозговом веществе нарушается гемодинамика, расширяются сосуды, проницаемость их повышена. Изменения нервного аппарата почек носят реактивный характер. Строма отечна с наличием лимфоидноплазматических инфильтратов. Цитохимически обнаруживаются изменения в содержании и характере распределения нуклеиновых кислот и белков клеток различных отделов нефронов почек. В течение месяца происходит полная репарация возникших нарушений.

Фопурин характеризуется широким спектром противоопухолевой и противолейкозной активности. После курса лечения препаратом продолжительность жизни животных с лимфолейкозом La увеличивается в 2—3 раза. При этом общее количество лейкоцитов у леченых мышей

почти не отличается от исходного уровня, тогда как контрольные животные погибают на фоне бурного развития лейкозного процесса с высоким лейкоцитозом (до 40 000 лейкоцитов) и преобладанием в крови незрелых клеточных форм.

Высокий лечебный эффект оказывает препарат при лейкемии L-1210. Он тормозит развитие лейкозного процесса у мышей с вирусным лейкозом Раушера, лейкозом Пуймана и L-5178, почти вдвое увеличивая продолжительность их жизни. Противоопухолевую активность проявляет фопурин и при солидных опухолях крыс. Саркому 45 он тормозит на 60—90 %, саркому Йенсена — на 65—95, гепатому Зайделя — на 60—95, а лимфосаркому Плисса — лишь на 29,2, карциносаркому Уокера — на 37,9 %. Саркома 536 оказалась нечувствительной к препарату. Из опухолей мышей довольно высокий эффект получен при асцитной форме опухоли Эрлиха и саркоме АК (52—72 % торможения роста опухоли). Карциному НК препарат тормозит иа 45—54 %, а саркому 180 — лишь на 35 %. Цитостатическое действие препарата выявлено также на культуре фибробластов человека, что выражается в удлинении продолжительности фазы G_1.

При многократном введении фопурина в МПД у здоровых животных развивается лишь кратковременное и неглубокое угнетение гранулоцитопоэза. Существенных нарушений эритро- и тромбоцитопоэза не отмечается. Аналогичные изменения обнаруживаются и у опухолевых крыс, однако степень подавления кроветворения у них менее выражена.

В костном мозге на 35—45 % уменьшается число миелокариоцитов за счет снижения количества незрелых и зрелых элементов гранулоцитарного ряда и в меньшей мере — лимфоцитов. Угнетение гранулоцитопоэза кратковременно. Обращает внимание увеличение числа плазматических клеток и лимфоидных элементов (на 45 %).

Фармакокинетика и метаболизм. ^{32}P-фопурин быстро трансформируется в организме. У мышей с лейкозом L-1210 содержание неизмененного препарата в моче составляет: через 5 мин—93,6 %, 15 мин—86,1, 30 мин — 79, а через 2,5 и 5 ч — 50 и 28 % соответственно по отношению к уровню радиоактивной метки, выводимой с мочой. При этом наряду с неизмененным препаратом в моче обнаруживаются еще три меченых продукта его биотрансформации, т. е. выделяется многокомпонентное вещество.

Один из основных радиоактивных метаболитов появляется в моче уже через 5 мин после введения препарата, через 15 мин содержание его возрастает почти вдвое, а спустя 4—5 ч составляет более половины введенного меченого фопурина. Индентификация химической структуры этого метаболита показала, что он представляет собой структурный аналог аденина — 2-диметил-6-амино-7-метилпурин (ампурии), проявляющий отчетливую антибластическую активность и, как свидетельствуют результаты цитогенетических исследований, действующий на клетку по типу пуриновых метаболитов. Второй меченый метаболит обнаруживаетси в моче лишь через 2,5 ч (до 5 %), а через 4—5 ч его содержание достигает всего 9—10 %. Позднее (спустя 4—5 ч) в еще меньшем количестве в моче появляется третий продукт биотрансформации. Предполагается, что два последних метаболита являются продуктами более глубокого распада меченого препарата.

У интактных животных продукты метаболического превращения фопурина обнаруживаются в моче в более поздние сроки по сравнению с опухоленосителями.

При внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении препарата скорость его биотрансформации повышается. Существует точка зрения, что в молекуле фопурина связь N—P наиболее чувствительна к дей-

ствию ферментов. Предполагается, что молекула фопурина способна алкилировать макромолекулы (белки, ДНК, РНК и др.), а образующийся в результате ферментных воздействий метаболит в свою очередь включается в качестве антиметаболита пуринового обмена в синтетические процессы в клетке и на определенном этапе нарушает их нормальное течение. Наличие двойственного механизма действия у фопурина выгодно отличает его от других цитотоксических веществ.

Результаты исследования метаболизма фопурина дают основания предполагать, что основным продуктом его метаболических превращений является 2-диметиламино-6-амино-7-метилпурин.

Изучение фармакокинетики фопурина показало, что он очень быстро исчезает из кровяного русла. Через 1—2 мин после внутривенного введения препарата в плазме крови интактных животных обнаруживается лишь 30,6 %, у крыс с саркомой 45 — до 45,5 % неизмененного препарата, а через 2 ч он не определяется в крови. После внутрибрюшинного введения интактным животным фопурин сразу же поступает в кровь, где его концентрация постепенно увеличивается, достигая макисимума (2,1 %) через 10—30 мин.

Распределение препарата по органам и тканям происходит неравномерно. Через 5 мин после внутривенного введения как интактным, так и опухолевым животным наибольшее его содержание обнаруживается в почках, надпочечниках и поджелудочной железе, а наименьшее — в ткани головного мозга. Повышенное содержание препарата и (или) продуктов его превращения определяется в опухолевой ткани саркомы М-1 и саркомы 45, в экскреторных органах, костном мозге, органах эндокринной системы и лимфатических узлах. В течение часа содержание фопурина в большинстве органов значительно снижается, за исключением надпочечников, семенников, мозга, поджелудочной железы и опухоли. В интактных животных происходит накопление препарата в печени.

Выведение фопурина происходит с мочой, особенно интенсивно в первые 30 мин. У течение суток выводится около 75 % введенного количества радиоактивной метки. У животных с опухолью выведение фопурина почками протекает почти вдвое более интенсивно, чем у интактных крыс.

Характерной особенностью распределения фопурина у мышей с лимфолейкозом L-1210 является интенсивное накопление метки в асцитической жидкости — в течение 1 ч уровень метки возрастает в 6 раз.

Механизм действия. На моделях перевиваемого лимфолейкоза показано, что фопурин оказывает действие на все фазы митотического цикла в клетках штаммов L-1210 и L-5178. Наиболее сильно его ингибирующее действие проявляется в фазу синтеза ДНК. Уже через 2—6 ч после однократного введения фопурина в дозе 25 мг/кг наиболее ранние изменения касаются интенсивности включения метки ^{3}H-тимидина в ДНК, которая достигает максимума через сутки. В последующие сроки этот показатеь постепенно восстанавливается. Уменьшение же доли клеток, осуществляющих синтез ДНК, т. е. индекса метки, происходит в более поздние сроки. С увеличением дозы препарата отмечаются более выраженные изменения интенсивности включения ^{3}H-тимидина, которые наступают раньше, а восстанавливаются медленнее, что свидетельстствует о высокой чувствительности к препарату не только фазы S (синтеза ДНК), но и других фаз митотического цикла. И действительно, в клетках штамма L-1210 значительное подавление митотическй активности наблюдается уже в первые 2 ч после введения препарата, что может быть связано с подавлением стадии G_2 митоти-

ческого цикла. А уменьшение числа митозов между 12 и 24 ч может происходить за счет цитостатического действия препарата на фазу G_1. Наиболее выраженные изменения отмечаются в клетках лимфолейкоза L-5178, находящихся в период введения фопурина в фазе синтеза ДНК.

В механизме антибластического действия фопурина важное значение придается цитогенетическим эффектам. Фопурин индуцирует хромосомные аберрации на всех стадиях клеточного цикла, что отличает его от препаратов, относящихся к мутагенам «задержанного» типа. Наиболее чувствительными к фопурину оказались фазы S и G_1. Незначительное увеличение числа аберраций в фазе G_2 указывает на сходство этого препарата с аналогами пуринов.

Фопурину присущи также мутагенные свойства. У дрозофилы он повышает количество летальных рецессивных мутаций и приводит в 25 % случаев к стерильности самцов. Сравнительно слабое мутагенное действие препарат проявляет и в клетках костного мозга, хотя уже в первые сутки после введения в LD_{50} появляются хроматидные нарушения в метафазах, число которых постепенно уменьшается и через 2—3 сут они не обнаруживаются.

Генетические нарушения вызывает не только сам фопурин, но и продукты его биотрансформации, которые подавляют репаративный синтез ДНК, приводя к ее фрагментации уже через 2 ч после введения. Степень фрагментации однонитевой ДНК гораздо выше, чем степень образования разрывов хромосом. Это означает, что часть разрывов ДНК не завершается разрывами хромосом. Распад значительной части высокомолекулярной ДНК на фрагменты под действием фопурина происходит довольно быстро, достигая к 28 ч почти 100 %, и длительное время (до 5 суток) репарации ДНК не отмечается.

Показания к применению. Фопурин применяют при остром лейкозе (преимущественно в комплексе с другими противолейкозными средствами), при хроническом миелолейкозе, грибовидном микозе, первичном ретикулезе кожи, ангиоретикулезе Капоши, а также при ретинобластоме.

Способ применения и дозы. Препарат вводят больным внутривенно или внутримышечно в дозе 0,04 г (40 мг), иногда и в бо́льшей. Курсовая доза для взрослых составляет 1—3 г (1000—3000 мг).

Препарат растворяют перед самым введением в изотоническом растворе хлорида натрия или в 0,5 %-м растворе новокаина (при внутримышечной инъекции). В процессе внутривенного введения препарата и затем еще в течение 1—1,5 ч больной должен находиться в горизонтальном положении (чтобы предупредить ортостатическую гипотонию).

При остром лейкозе фопурин вводят ежедневно по 0,04—0,12 г (40—120 мг) в зависимости от индивидуальной переносимости и картины крови. Начинают лечение с 40 мг и постепенно (в случае отсутствия побочных явлений) дозу увеличивают до 60, 80, 100 или 120 мг (обычно 1,2—1,5 мг/кг). Детям с острым лейкозом препарат назначают по 5—30 мг один раз в сутки. В течение курса лечения производят от 20 до 40 инъекций (0,5—0,7 г препарата).

При кожных ретикулезах фопурин вводят ежедневно в возрастающих дозах 20, 40, 60, 80, 100 и 120 мг. Внутримышечное введение допустимо только в дозе до 60 мг. Курсовая доза составляет 1,5—3 г.

При ретинобластоме фопурин вводят внутримышечно раз в день в суточной дозе 5 мг/кг на протяжении 6 дней. В течение курса лечения производят от 10 до 60 инъекций.

При всех упомянутых заболеваниях в случае необходимости проводят повторные курсы химиотерапии.

Побочное действие. В период лечения фопурином у отдельных больных могут возникнуть головная боль, головокружение, умеренные диспептические явления, сонливость, ощущение жжения, тяжести и тепла в конечностях, чувство опьянения, онемения кожи в области спины, аллергические явления, ортостатическая гипотония. Эти явления обычно самопроизвольно проходят и не требуют отмены препарата. При передозировке фопурина возможно также угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения).

Противопоказания. Применение фопурина противопоказано при заболеваниях печени и почек с нарушением их функции, при значительных лейко- и тромбоцитопениях и у больных в терминальном состоянии.

Форма выпуска и хранение. Фопурин выпускают в лиофилизированной форме в ампулах по 0,04 г (40 мг). Хранят его в защищенном от света месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp: Phopurinum lyophilisati 0,04
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для инъекций.

ФОТРИН — PHOTRINUM

Синоним: Fotretamine.

Фотрин — отечественный препарат алкилирующего типа действия из группы этилениминов. При изыскании эффективных противоопухолевых препаратов интересными оказались производные циклотрифосфазатриена (тример фосфонитрилхлорида), которые можно рассматривать

Фотрин

как фосфорные аналоги меламина. Наличие в фосфонитрилхлориде шести атомов хлора позволило ввести в его молекулу от одного до шести остатков аминов — эфиров аминокислот, пиперазина, пирролидина, этиленимина и морфолина. Биологическое действие производных циклотрифосфазатриена определяется числом этилениминных групп, характером других заместителей и их расположением в цикле. Наивысшую антибластическую активность проявили соединения с остатками пирролидина и особенно морфолина. Одно из этих веществ — этилениминопроизводное циклотрифосфазатриена, содержащее 5 этилениминных групп и остаток морфолина у атома фосфора в цикле, под названием «фотрин» было разрешено для применения в клинике. Фотрин представляет собой 2,2, 4,4,6-пентоэтиленимино-6-морфолиноциклотрифосфазатриен. Это белая или слегка желтоватая лиофилизированная пористая масса, растворимая в воде, спирте, хлороформе.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Фотрин значительно менее токсичен, чем другие препараты этой группы — дипин, тиодипин, тиофосфамид, и обладает более слабыми кумулятивными свойствами.

Особенностью действия препарата на кроветворение является его способность угнетать в равной степени лимфо- и гранулоцитопоэз. Хотя снижение количества лейкоцитов после введения препарата в токсической дозе значительно, восстановление до исходных величин происходит довольно быстро — в течение 10—13 сут.

Фотрин обладает выраженной антибластической и антилейкозной активностью в отношении многих перевивных солидных опухолей и лейкозов. Особенно высокий эффект получен при саркоме 45 и асцитной форме гепатомы крыс, при лимфоме ЛИО-1 мышей, — развитие этих опухолей препарат тормозит на 90—100 %. Саркому Йенсена препарат ингибирует на 85 %, карциному Эрлиха — на 80—85, карциному КНК мышей — на 40—60 %. Слабое противоопухолевое действие отмечено при саркоме 37 мышей, а также при саркоме М-1 крыс (торможение роста опухолей на 40 %). Выраженный эффект обнаружен на моделях перевивного лейкоза La Пуймана — продолжительность жизни мышей после проведенного курса лечения увеличивается на 150—200 %.

Фотрин обладает высокой лимфотропностью. После введения препарата существенно уменьшается масса селезенки и тимуса. Нарушение гомеостаза лимфоидной системы приводит к ослаблению устойчивости организма и снижению его иммунологической реактивности.

Фармакокинетика и метаболизм. Изучение метаболизма меченого ^{32}P-фотрина свидетельствует о том, что этот препарат обладает высокой реакционной способностью. Уже через 30 мин после внутривенного введения радиоактивного препарата в моче появляются его метаболиты. Содержание неизмененного ^{32}P-фотрина в это время довольно высоко и составляет 75 %. А через 6 ч на него приходится лишь 22 % общей радиоактивности мочи, тогда как содержание радиоактивных метаболитов достигает 78 %. Обнаружено 7 метаболитов фотрина, которые за короткое время превращаются в конечный продукт метаболизма — фосфат-йон.

Наличие тримерного цикла в молекуле фотрина определяет пути его биотрансформации. Предполагается, что в организме происходит детоксикация фотрина, главным образом путем гидролиза, с образованием β-оксиэтиламинопроизводных циклотрифосфазатриена. В результате гидролиза получают 5 метаболитов, а еще 2 образуются каким-то иным путем, возможно, с участием ферментных систем. Подтверждением этой точки зрения является то, что в организме биотрансформация происходит значительно быстрее чем in vitro при температуре 37 °С, кроме того, скорость ее выше, чем скорость гидролиза.

Меченый ^{32}P-фотрин после внутривенного введения интактным животным немедленно обнаруживается в высокой концентрации в кровеносном русле. А через 15 мин максимальная удельная радиоактивность фиксируется не только в крови, но и в стенке кишечника, печени тимусе. Отмечена тропность препарата к органам, богатым лимфоидной тканью. Минимальная радиоактивность изотопа определяется в бедренной кости, костном мозге и мышцах. Промежуточное положение занимают легкие, сердце, почки, щитовидная и поджелудочная железы, селезенка и гипофиз. Со временем уровень радиоактивности повышается в кишечника, селезенке, тимусе и гипотизе. Содержание меченого препарата и его метаболитов в ткани опухоли относительно невелико. В остальных органах содержание метки неравномерно снижается до следов на 2—4-е сутки.

Распределение меченого препарата и продуктов его биотрансформации у животных с опухолью происходит почти так же, как и у интактных. Отмечается высокое накопление фотрина в тканях кишечника, селезенки и тимуса, богатых лимфоидными элементами, и относительно медленное его накопление в опухоли. Избирательного накопления меченого препарата в опухолевой ткани не происходит.

Выводится препарат преимущественно в течение первых суток: до 70 % с мочой и лишь 0,4 % с калом. В последующие сутки бо́льшая часть неизмененного препарата и продуктов его биотрансформации выделяется через кишечник. Радиохроматографически установлено, что фотрин наряду с его метаболитами выводится из организма в неизмененном виде в течение 3 сут.

Механизм действия. Наличие в молекуле фотрина пяти этилениминных цитотоксических групп является показателем того, что препарат реагирует непосредственно с компонентами клетки по типу алкилирования. При этом биохимическое действие связано преимущественно со взаимодействием с ДНК.

В результате взаимодействия с нуклеофильными центрами оснований, прежде всего с N_7 гуанина, содержащимися в комплементарных цепях ДНК, фотрин образует поперечные связи между цепями ДНК и в пределах одной цепи, а также сшивки между ДНК и ядерными белками.

Подобно другим алкилирующим соединениям фотрин алкилирует ДНК также по остатку фосфорной кислоты. Вследствие нуклеофильной атаки атома N_7 гуанина лабилизуется гликозидная связь, что приводит к вырезанию остатка с последующими спонтанными и ферментативными разрывами полинуклеотидных цепей.

Алкилирование, образование сшивок и разрывов ДНК вызывает нарушение матричной функции в процессе репликации и транскрипции при снижении способности ее к репаративному синтезу и в конечном счете к митотическому блоку — цитостатический эффект, появлению большого числа хромосомных аберраций в клетках, вошедших в митоз, —кластогенный эффект, и возникновению ошибок спаривания алкилированных оснований при репликативном и репаративном синтезе и транскрипции — мутагенный эффект. Кроме того, молекулы РНК и ее предшественники также алкилируются, что приводит к нарушению процесса трансляции.

Алкилирование ядерных, цитоплазматических и мембранных белков ведет к нарушению биосинтетических процессов и энергетики опухолевых клеток, а также инактивации наиболее чувствительных ферментных систем и изменению проницаемости мембран, что в конечном счете вызывает цитотоксический и противоопухолевый эффекты.

Избирательность противоопухолевой активности фотрина, как и других алкилирующих веществ, обусловлена различиями в пролиферативной активности опухолевых клеток по сравнению с нормальными, а также их бо́льшей чувствительности к алкилирующему воздействию.

Показания к применению. Тропность препарата к лимфоидной ткани подтверждена в клинике. Фотрин применяют при хроническом лимфолейкозе, протекающем с умеренным увеличением лимфатических узлов, размеров печени и селезенки, с лейкоцитозом, превышающим 100 · 10^9/л. Препарат эффективен также при эритремии, включая ее радиорефрактерные формы, при ретикулосаркоматозе, грибовидном микозе, ангиоретикулезе Капоши, лейкозах с поражением кожи, раке яичников.

Способ применения и дозы. В клинике фотрин применяют внутривенно или внутримышечно в средней суточной дозе 0,01 г (10 мг) или

0,02 г (20 мг). Курсовая доза колеблется от 0,1 г (100 мг) до 0,3 (300 мг) в зависимости от скорости снижения общего числа лейкоцитов. Используется также внутрибрюшинное введение.

Лечение фотрином хронического лимфолейкоза начинают обычно с разовой дозы 5 мг и препарат вводят через день. В дальнейшем при хорошей переносимости через 3—4 дня разовая доза может быть увеличена до 10—15 мг. Поскольку препарат обладает последействием на гемопоэз, во избежание развития гранулоцитопении лечение следует прекращать при лейкоцитозе 60 — 70 · 10^9/л. В случае необходимости через 1,5—2 месяца курс лечения фотрином можно повторить.

При эритремии фотрин применяют по 40 мг через день. На курс больные обычно получают 0,28—0,3 г (280—300 мг) препарата. При наступлении рецидива проводят второй курс.

При гемодермиях фотрин вводят больным 2—3 раза в неделю в суточной (она же разовая) дозе 10—15 мг. При хорошей переносимости и отсутствии эффекта дозу можно довести до 20—25 мг, на курс лечения —0,15—0,25 г (150—250 мг) препарата.

При раке яичников фотрин вводят внутривенно, внутримышечно и внутрибрюшинно, иногда сочетая два метода. Внутривенно и внутримышечно обычно вводят по 10—15 мг препарата через день, а внутрибрюшинно — 20—40 мг однократно после эвакуации асцитической жидкости из брюшной полости. Курсовая доза может быть доведена до 0,3 г (300 мг).

Побочное действие. Больные в основном хорошо переносят фотрин. В период лечения при передозировке препарата или повышенной чувствительности к нему больного возможно развитие отсроченных лейкопении, реже — тромбоцитопении и анемии. В связи с этим необходим регулярный контроль за состоянием периферической крови как в процессе химиотерапии, так и в течение двух недель после его окончания. У некоторых больных могут наступить снижение аппетита, легкая тошнота, головные боли.

Противопоказания. Назначения фотрина следует избегать при тяжелых заболеваниях печени, почек, больным в терминальном состоянии, а также при резко выраженных лейко- и тромбоцитопениях.

Форма выпуска и хранение. Фотрин выпускают в лиофилизированной форме в ампулах по 0,01 г (10 мг) и 0,02 г (20 мг). В упаковке по 10 ампул. Растворы препарата готовят перед употреблением. Хранят препарат при температуре не выше 10 °С по списку Б.

Rp.: Photrinum lyophilisati 0,01 (0,02)
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для инъекций.

ФТОРАФУР — PHTHORAFURUM

Синонимы: Fluorofur, FT-207, Ftorafur, Furflucil, Futraful, Lifril, Tegafur; Uracil, 5-Fluoro - 1 - (tetrahydro-2-furyl).

Фторафур — оригинальный отечественный препарат, относится к веществам группы антиметаболитов и представляет собой аналог пиримидиновых компонентов нуклеиновых кислот. Особенность этого препарата, как и других аналогов пиримидинов, заключается в том, что под влиянием ферментов опухолевых клеток он превращается в биологически активные нуклеотиды, ингибиторы жизненно важных ферментов — мишеней. Фторафур является фторпроизводным пиримидина, аналогом дезоксиуридина и представляет собой N_1-(2'-тетрагидрофурил)-5-фторурацил.

Фторафур — представитель нового класса химических соединений — фуранидилпиримидинов. Это соединение объединяет в молекуле пиримидиновое основание и тетрагидрофурановый остаток, моделирующий рибозу и дезоксирибозу, т. е. его можно рассматривать как модель пиримидиннуклеозидов

Изучение метаболизма и механизма действия фторафура свидетельствует о том, что он является транспортной формой фторурацила. Как антиметаболит естественных нуклеозидов фторафур по химическим и физико-химических свойствам (пространственная структура, константы диссоциации и др.) во многом сходен с природными пиримидиндезоксирибозидами и значительно отличается от N'-алкилпиримидинов. В кислой среде легко происходит гидролиз, причем константы гидролиза псевдогликозидной C—N связи в идентичных условиях для фторурацила в 10—20 раз выше, чем для соответствующих пиримидиндезоксирибозидов.

Фторафур

Фторафур представляет собой белый кристаллический порошок, негигроскопичный, плохо растворимый в воде, спирте, хлороформе, практически нерастворимый в органических растворителях. Препарат применяется в виде натриевой соли.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Хотя фторафур рассматривают как производное фторурацила, он существенно отличается от последнего фармакологическими и биохимическими свойствами, клиническим эффектом и другими биологическими параметрами. Острая и хроническая токсичность фторафура для животных в 5—7 раз ниже, чем фторурацила при почти равной антибластической активности.

Острая токсичность препарата для мышей и крыс при различных путях введения — подкожном, внутривенном и внутрибрюшинном — отличается очень незначительно. Так, LD_{50} для мышей при однократном подкожном введении фторафура составляет 840—890 мг/кг, при введении внутрь — 960, а при внутривенном применении — 1200 и 800 мг/кг для самок и самцов соответственно. Полулетальная доза для крыс несколько выше: при подкожном введении — 1250 и 1140, при внутривенном — 740 и 900 для самцов и самок соответственно. Заметное снижение параметров токсичности отмечается лишь при пероральном введении препарата — LD_{50} для крыс почти вдвое выше, чем при внутрибрюшинном.

Кролики и собаки более чувствительны к препарату, чем грызуны. LD_{50} фторафура для кроликов при однократном внутривенном введении равна 40 мг/кг, а для собак — 60 мг/кг.

Выявлены половые различия в чувствительности к препарату; при многократном внутрибрюшинном введении самцы более чувствительны, чем самки.

Существенное влияние на параметры токсичности оказывает способ введения препарата. По сравнению с одномоментным при капельном применении токсичность фторафура уменьшается в 2—3 раза, однако при этом в той же мере снижается и его антибластическая активность.

В летальных дозах фторафур вызывает у кроликов тонико-клонические судороги; гибель животных наступает в течение 24—48 ч, что свидетельствует о его нейротоксичности и проникновении через гематоэнцефалический барьер. Фторафур обладает слабой кумуляцией токсического действия и высокой обратимостью.

В субтоксической дозе фторафур обычно вызывает более или менее выраженные лейко- и тромбоцитопении. При этом на 4—5-е сутки наблюдается выраженное снижение количества гранулоцитов периферической крови, которое носит фазный характер, с восстановлением через 16—23 сут, последующим повторным снижением до 45 сут, а затем — постепенным увеличением. Однако даже через 2 месяца в крови насчитывается менее 50 % гранулоцитов. Параллельно уменьшается и количество лимфоцитов крови. Уже через день после введения препарата в субтоксической дозе наблюдается также значительное уменьшение числа кровяных пластинок, которое быстро восстанавливается до исходного уровня. Фторафур угнетает эритропоэз. Через 2 недели количество эритроцитов крови уменьшается вдвое, восстановление их происходит медленно, и содержание красных кровяных телец достигает фоновых показателей лишь через 2 месяца.

Изменения обнаруживаются и в костном мозге. Наиболее чувствителен к препарату миелоидный росток; изменения тромбоцитарного, эритроидного и лимфоидного ростков менее выражены. В субтоксических дозах фторафур вызывает также гипопластические изменения в тимусе и селезенке.

После многократного введения грызунам фторафура в суммарной дозе, адекватной LD_{50}, изменения кроветворения (резкие и нестойкие) возникают в более поздние сроки. Незначительные колебания числа гранулоцитов более чем через месяц сменяются заметным их повышением с последующей нормализацией, а содержание эритроцитов изменяется незначительно. При этом отмечается отставание прироста массы тела молодых растущих крыс, увеличение массы печени и снижение массы почек, сердца и надпочечников. Сырая масса и сухой остаток селезенки, головного мозга, семенников изменяются незначительно. У собак и кошек при длительном применении препарата даже в высоких дозах гематотоксического действия не наблюдается.

Во всех паренхиматозных органах к концу курса применения препарата морфологических изменений не выявлено. Лишь в печени на 60-е и 80-е сутки после применения фторафура в высокой дозе возникают явления выраженной жировой дистрофии.

Даже в полулетальной дозе фторафур не оказывает существенного токсического действия на органы. Иногда происходит снижение сорбционной способности тканей. Из органов исключение составляют лишь большие полушария головного мозга, в которых после воздействия фторафуром сорбционная способность заметно повышается.

При внутривенном введении в дозах до 5 мг/кг препарат не изменяет частоту и амплитуду дыхания, а также уровень кровяного давления в общей сонной артерии кошек или несколько (на 5—7 мм) снижает его. С увеличением дозы препарата до 50—100 мг/кг отмечается кратковременное уменьшение артериального давления на 10—30 мм рт. ст., продолжающееся от 30 с до 3 мин. При этом наблюдается некоторое учащение дыхательных движений и увеличение их амплитуды.

Фторафур не препятствует проведению импульсов через парасимпатические ганглии и не влияет на симпатическую нервную систему.

При однократном внутривенном введении кроликам в дозах до 10 мг/кг не отмечается отклонений в электрокардиограммах. Небольшое и кратковременное (на 1—5 мин) удлинение продолжительности всего сердечного цикла (интервала P—R) наблюдается лишь после введения препарата в дозе 50 мг/кг. Тонус периферических кровеносных сосудов изолированного уха кролика также не изменяется.

Препарат в терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на центральную нервную систему. Ориентировочная и спонтанная двигательная активность мышей не изменяется. Подавление этих реакций наблюдается после применения фторафура в дозе, превышающей терапевтическую (200 мг/кг). Фторафур незначительно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга кроликов за счет уменьшения амплитуды колебаний биопотенциалов. Нейротоксичность фторафура отчетливо проявляется у собак и кошек. У них отмечаются кратковременное повышение двигательной активности, повышенная возбудимость, иногда агрессивность.

Препарат вызывает изменения в органах пищеварительного тракта. После однократного его применения в субтоксической дозе, равной 0,5 LD_{50}, у крыс отмечаются потеря аппетита, рвота, диарея различной степени, животные становятся малоподвижными. При пятикратном введении той же дозы (120 мг/кг) вначале наблюдается возбуждение животных, затем возникает диарея, продолжающаяся в течение 6—9 сут.

Гистологически и гистохимически обнаруживается системность поражения пищеварительного тракта: тонкого и толстого кишечника, желудка. Эти изменения носят дистрофический деструктивный характер и сопровождаются полнокровием органов, снижением активности лактат- и сукцинатдегидрогеназ. Отмечено угнетение секреции слюнных желез.

По гепатотоксичности фторафур несколько уступает фторурацилу. Нестойкие изменения выявлены со стороны антитоксической функции печени, происходят сдвиги в углеводном, жировом, белковом и других видах обмена. В печени животных уменьшается содержание гликогена. При этом снижается лишь суммарная гликолитическая активность, а активность ключевых ферментов глюкогенолиза —фосфорилазы и фосфорфруктокиназы — остается без изменений. Фторафур приводит к незначительному и нестойкому увеличению содержания липидов в клетках печени и сыворотке крови, преимущественно за счет повышения уровней триглицеринов и свободного холестерина.

Достоверных изменений картины белков сыворотки крови при введении фторафура в терапевтической дозе не выявлено. Лишь после пятикратного введения отмечается уменьшение общего количества белка за счет снижения содержания β- и γ-глобулинов. Через 2 недели формула белков сыворотки крови полностью нормализуется. Незначительно изменяется и белково-азотистый обмен: отмечается лишь тенденция к повышению уровня остаточного азота за счет аминного и незначительные сдвиги в содержании белкового азота. В течение 10 сут после применения фторафура обнаруживается некоторая активация протеиназ в миокарде, селезенке и печени, а также повышение активности аминотрансфераз.

После лечения фторафуром больных раком желудка значительно (на 29,5 %) возрастает фагоцитарная активность клеток кровеносной части ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) в кровяном русле, печени и селезенке, тогда как активность печеночной части РЭС не отличается от исходных величин.

Иммунодепрессивное действие фторафура выражено слабо. Оно проявляется в уменьшении клеточного состава лимфоидных органов

и костного мозга после применения препарата в субтоксических дозах. При этом снижаются содержание лимфоцитов крови, весовые коэффициентов тимуса и селезенки, число кариоцитов в лимфоидных органах. Выраженность и длительность инволютивных процессов в лимфоидных органах зависят от дозы препарата. Репарация происходит довольно быстро. Изменения наблюдаются чаще со стороны гуморального и клеточного иммунитета. Иммунодепрессивному действию подвержена как индуктивная, так и продуктивная фазы антителогенеза с преимущественным угнетением антителопродуцентов. Процессы эти развиваются обычно быстро, но являются обратимыми. В малых дозах фторафур стимулирует иммунный ответ.

Фторафур оказывает гипотермическое действие, незначительно и кратковременно снижая температуру тела животных, которая очень быстро возвращается к норме. В высоких дозах он проявляет анальгезирующее и противосудорожное действие.

Фторафур проявляет анестезирующее действие. По анестезирующему эффекту 4 %-й раствор фторафура (в такой концентрации он используется в лечебной практике) эквивалентен 0,5 %-му раствору новокаина либо 0,26 %-му раствору дикаина.

Препарат не обладает местно-раздражающим действием. Примененный в пред- или послеоперационном периоде, он не замедляет заживление операционной раны животных, не вызывает каких-либо нарушений в формировании и созревании грануляционной ткани.

По спектру антибластического действия в эксперименте фторафур мало чем отличается от фторурацила. Наилучший эффект получен при саркоме 180 (60 %), карциносаркоме Уокера (63), альвеолярном слизистом раке печени РС-1 (65), меланоме Гардинга — Пасси (58), саркоме АК (53 % торможения роста), гемоцитобластозе La, раке молочной железы и лимфолейкозе мышей L-1210 при внутрибрюшинной и внутримозговой перевивке, меланоме B_{16}. Фторафур ингибирует рост спонтанных опухолей молочной железы и прямой кишки у собак. Менее чувствительными к фторафуру оказались лимфосаркома Плисса (34 %) и Гарднера, саркома Йенсена (35) и карцинома НК (45 %), асцитная форма рака Эрлиха и лимфолейкоз NK/Ly. Саркома 45, лейкемии L-5178 и Р-388, лейкоз Р-1584 и карцинома легких Льюис нечувствительны к препарату. Химиотерапевтический индекс фторафура в 2 раза ниже, чем фторурацила.

Фармакокинетика и метаболизм. Механизм превращения в организме фторафура во фторурацил окончательно не изучен. Известно лишь, что этот процесс наиболее активно протекает в печени, мышце сердца и поперечно-полосатой мускулатуре. Фторафур является аналогом дезоксиуридина и по химическому строению напоминает фторурацил. Но вместо рибозы он содержит тетрагидрофурановое кольцо. Поскольку в этом кольце нет ни одной гидроксильной группы, фторафур не может превращаться в нуклеотид. Оказалось, что псевдонуклеозидная связь в молекуле фторафура устойчива к ферментативному расщеплению. Однако в водных растворах при подкислении среды или нагревании препарат сравнительно легко разрушается с отщеплением фторурацила. Одновременно с накоплением фторурацила происходит повышение его бактериостатической активности. Это и позволило заключить, что фторафур следует считать транспортной формой фторурацила.

Исследование метаболизма 2-^{14}С-фторафура в организме показало, что препарат медленно расщепляется гомогенатами тканей, прежде всего печени, с образованием фторурацила. Изучение метаболизма меченого фторафура у собак и обезьян выявило, что 85 % выделенных радиоактивных продуктов связаны с фторурацилом и его метаболитами.

Образующиеся при этом метаболиты фторурацила катаболизируются и превращаются в 5,6-дигидро-5-фторурацил, α-фтор-β-уреидо-пропионовую кислоту, α-фтор-β-гуанидино-пропионовую кнслоту, α-фтор-β-аланин, мочевину и CO_2. В результате катаболизма фторурацила образуются соответствующие нуклеозиды и нуклеотиды.

Процесс метаболизма фторафура протекает по-разному у различных видов животных. Так, у собак в качестве первичного продукта метаболизма фторафура выделена мочевина, а у обезьян — фторуреидопропионовая кислота.

Независимо от способа введения фторафура природа выделяемых метаболитов не изменяется.

В последние годы получены сведения о том, что образование фторурацила из фторафура в печени не является единственным способом активации фторафура. Выделены еще 2 активных гидроксилированных метаболита фторафура, содержащие гидроксильную группу в положении 3 или 4 тетрагидрофуранового кольца, которые предположительно являются промежуточными продуктами при образовании 5-фторурацила.

Указанные метаболиты по строению близки эндогенным нуклеозидам пиримидинового ряда. Очевидно, что одним из путей активации фторафура может быть его гидроксилирование в β-*D*-4-гидроксифторафур и превращение последнего при помощи тимидилатфосфорилазы в 5-фторурацил.

Возможно также, что при гидроксилировании фторафура происходит разрыв псевдогликозидной связи C—N и образование окситетрагидрофурана, который в организме превращается в γ-оксимасляную кислоту. Это соединение с выраженной физиологической активностью может оказать влияние и на терапевтическую активность фторафура.

После введения фторафура здоровым животным на хроматограммах гомогенатов селезенки и печени появляется еще одно достаточно интенсивное пятно, у которого Rf меньше, чем Rf фторафура и фторурацила. Это пятно идентифицировано как 5 фторуридин (ФУР). Его относят к продуктам превращения фторурацила. Фторурацил является не единственным активным веществом при метаболизме фторафура. В организме он способен превращаться как минимум в два биологически активных соединения (второе еще не идентифицировано).

При введении фторафура мышам на хроматограммах гомогенатов саркомы 180 появляется дополнительное пятно, Rf которого близко к Rf 5-фторуридинмонофосфата (ФУМФ), однако достаточно достоверно оно еще не определено.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что основными продуктами метаболизма фторафура являются фторурацил, содержание которого особенно высоко в опухолевой ткани, 5-фторуридин, обнаруживаемый в селезенке, тимусе, печени, почках, а также в опухоли, и пока еще неидентифицированный продукт анаболизма, образующийся преимущественно в опухолевой ткани.

Изучение распределения в организме меченого 2-^{14}C-фторафура показало, что препарат медленно расщепляется в тканях, прежде всего в печени, с образованием свободного фторурацила и каких-либо других активных соединений. Фторафур и его метаболит фторурацил длительное время циркулируют в организме, что обусловливает его высокую терапевтическую активность. Вместе с тем при введении животным фторафура в нормальных тканях не создаются столь высокие концентрации фторурацила, как при экзогенном введении последнего, что объясняет меньшую токсичность фторафура. Существует точка зрения, что особенности фармакодинамики препарата в организме

определяются его бо́льшей липофильностью по сравнению с фторурацилом , а также способностью связываться с белками сыворотки крови.

Радиохроматографически установлено, что после внутривенного введения меченый фторафур у крыс циркулирует в крови не менее 6 ч. На протяжении этого времени наряду со фторафуром в крови обнаруживается и определенное количество фторурацила. Предполагается, что фторурацил медленно и постепенно отщепляется от молекулы фторафура и в качестве метаболита последнего довольно длительно циркулирует в крови, тогда как при введении самого фторурацила в кровь уровень его практически снижается до нуля в течение 2 ч. Поэтому фторафур рассматривается как препарат, обеспечивающий длительную циркуляцию фторурацила, что в определенной мере определяет и степень антибластической активности препарата.

Первая фаза динамики содержания фторафура составляет 2 ч, а период его полувыведения — 36 мин, тогда как для фторурацила продолжительность фазы динамики меньше — всего 60 мин, а снижение его концентрации в сыворотке крови вдвое происходит лишь за 16 мин, т. е. фторурацил выводится из крови очень быстро. Во второй фазе динамики концентрации сыворотка крови медленнее очищается от фторафура, чем от фторурацила, что свидетельствует о более длительном времени циркуляции и сохранении высокой концентрации фторафура в крови. Объяснением этому может служить прочное связывание фторафура с белками крови. Биотрансформация фторафура не сопровождается накоплением высоких концентраций фторурацила, что снижает тяжесть побочных явлений. Предполагается, что препарат легко проникает через клеточные мембраны и распространяется путем пассивной диффузии.

Изучение распределения меченого фторафура показало, что максимум радиоактивности в почках, кишечнике и головном мозге здоровых крыс достигается через 1—2 ч, после чего она постепенно снижается. В организме здоровых животных активный препарат обнаруживается в течение длительного времени — 24 ч после его введения. Особенно высокое содержание препарата в крови и органах наблюдается в течение первых 6 ч. За это время препарат выводится из большинства органов. Лишь в толстом кишечнике фторафур и его меченые метаболиты определяются на протяжении суток.

Препарат в высоких концентрациях накапливается в ткани головного мозга, что свидетельствует о проникновении препарата и продуктов его метаболизма через гематоэнцефалический барьер.

В отличие от большинства антибластических веществ, особенно алкилирующего типа действия, фторафур и его метаболиты в больших концентрациях накапливаются в опухолевых клетках (саркома 180) и асцитической жидкости (карцинома Эрлиха). В опухолях, более чувствительных к препарату, содержание его выше. Высокое содержание препарата обнаружено также в лимфоидных органах — селезенке и тимусе.

Выведение фторафура и радиоактивных продуктов его биотрансформации происходит в основном через почки. Поэтому и содержание этих веществ в моче обычно на 1—3 порядка выше, чем в желчи, крови и тканях. Экскреция радиоактивных веществ с мочой у крыс после внутривенного введения фторафура продолжается более суток. В течение первых 2 ч происходит медленное его выведение, которое затем постепенно ускоряется. За сутки с мочой выводится до 55 % введенной радиоактивности меченого фторафура.

Выявлены отличия в распределении препарата у здоровых и опухолевых животных. В крови и органах животных с перевивными опухолями фторафур обнаруживается в значительно меньших количествах,

чем у здоровых, что, по-видимому, указывает на способность активного препарата сорбироваться опухолевыми клетками.

Механизм действия. Предполагается, что фторафур активируется в микросомальном аппарате печени с образованием «эндогенного» фторурацила. Действие последнего на делящиеся клетки может быть различным. Так, превращаясь в клетке в соответствующий дезоксирибонуклеозид, этот фторурацил становится сильным ингибитором тимидилатсинтетазы. В результате возникает дефицит тимидин-5-трифосфата. Наряду с этим фторурацил обладает способностью включаться в РНК вместо урацила и тем самым нарушать ее биологические функции.

В тонком кишечнике из фторурацила образуется в 3—4 раза больше нуклеозидов, чем из фторафура. Этим, по-видимому, можно объяснить более низкую токсичность последнего.

Фторафур in vitro приводит к угнетению синтеза макромолекул только в высоких концентрациях, причем подавление биосинтеза нуклеиновых кислот выражено сильнее, чем белка. В чувствительных клетках лейкоза La препарат лишь незначительно тормозит активность тимидилатсинтетазы и биосинтез тимина ДНК из ^{14}C-формиата, тогда как включение другого предшественника ДНК — 2-^{14}C-тимидина, напротив, повышается. Незначительно ингибирует фторафур включение в РНК 2-^{14}C-оротовой кислоты и 2-^{14}C-урацила.

In vivo происходит существенное подавление препаратом биосинтеза как ДНК, так и в несколько бóльшей степени РНК лейкемических клеток (L-1210).

Выявлены изменения и в биосинтезе макромолекул нормальных тканей организма. Под влиянием препарата незначительно снижается содержание основных и суммарных белков и аминокислот в слюнных железах интактных крыс. Фторафур приводит к непродолжительному ингибированию биосинтеза ДНК в тонкой кишке. Признаков задержки белкового синтеза в элементах соединительной ткани не выявлено. Напротив, при уменьшении массы опухоли отношение коллаген — белок возрастает почти десятикратно.

Под действием фторафура происходят сдвиги также в энергетическом обмене. Уже через 2 сут после однократного введения препарата отмечается снижение концентрации АТФ в ткани печени (в среднем на 25 %), тогда как содержание АДФ и АМФ не изменяется. На фоне уменьшения концентрации гликогена повышается содержание молочной кислоты в крови (на 20 %) и особенно в печени(на 50 %), что свидетельстствует об усилении гликолитических процессов. При этом повышается активность «маркерных ферментов» митохондрий — сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. На 4-е сутки уровень АТФ в ткани печени повышается, а уровни тканевого дыхания, гликогена и активность ферментов достигают фоновых величин. К 6-м суткам происходит вторая волна изменений — снижение уровня АТФ, повышение содержания АМФ (на 38 %).

При курсовом введении фторафура отмечается лишь кратковременное и незначительное снижение содержания АТФ и гликогена при увеличении уровня молочной кислоты.

Имеются сведения о нарушении фторафуром ферментативных процессов в кишечнике, проявляющемся в снижении инвертазной и амилолитической активности в гомогенате тонкого кишечника, что приводит к подавлению пристеночного гидролиза углеводов.

В механизме антибластической активности фторафура важная роль принадлежит мутагенному действию. Оказалось, что in vitro опухолевые клетки более чувствительны к препарату, чем нормальные. У хомячков препарат не увеличивает числа аберраций ни в костном

мозге, ни в чувствительных опухолях. Однако в клетках раковой опухоли человека СА-1, трансплантированной бестимусным мышам, количество аберраций повышается, тогда как в клетках костного мозга не возникает повреждений хромосом. Основным типом аберраций являются хроматидные делеции. Данные о мутагенной активности фторафура подтверждены на модели хромосом клеток лимфомы Беркитта человека, которые при воздействии препаратом повреждались больше, чем хромосомы нормальных лимфоцитов крови человека. В опухолевых клетках отмечена четкая зависимость цитогенетического действия препарата от его эффективности, тогда как в нормальных лимфоцитах такая зависимость отсутствует. Предполагается, что механизм мутагенного действия препарата заключается в нарушении репликации ДНК.

Показания к применению. Фторафур применяют при опухолях пищеварительного тракта — раке желудка, раке прямой и ободочной кишок, раке пищевода и поджелудочной железы. Препарат проявил эффективность также при раке молочной железы, нейроэктодермальных опухолях головного мозга, при раке яичников, раке печени.

Лечебный эффект фторафура при раке желудка не уступает эффективности фторурацила, а при раке прямой и толстой кишок превосходит его. Хорошие результаты наблюдаются у этой категории больных не только при внутривенном, но также при пероральном применении препарата в капсулах либо при ректальном введении в свечах. В этих случаях максимальный эффект наблюдается при наличии метастазов рака пищеварительного тракта в печени, что объясняют особенностями фармакокинетики фторафура.

Препарат может вызывать субъективное и объективное улучшение у больных с начальными стадиями нейроэктодермальных опухолей головного мозга, а также в отдаленные сроки при наличии послеоперационного рецидива. Ремиссии иногда достигают 1,5 лет.

Фторафур включают и в некоторые схемы полихимиотерапии, в частности в схему FAM-II.

Способ применения и дозы. В клинике фторафур применяется в виде 4 %-го стерильного водного раствора в ампулах по 10 мл и в виде капсул по 0,4 мг. В последние годы предложена новая лекарственная форма в виде лиофилизированной натриевой соли препарата для приготовления инъекционных растворов.

Фторафур вводится больным внутривенно, медленно, 1 раз в день, а лучше через каждые 12 ч. В случае необходимости интервал может быть увеличен до 24 ч. Суточная доза препарата 1,2—2 г. При двукратном введении в день разовая доза фторафура 0,6—0,8 — 1,0 г. Общая доза на курс лечения 30—40 г (30 000—40 000 мг), в отдельных случаях она может быть увеличена до 50—60 г.

Фторафур можно применять перорально в капсулах — ежедневно в дозе 1,2—1,6 г в день длительно, до появления первых признаков токсичности. Общая доза на курс порядка 30 г.

Иногда используют фторафур и ректально в свечах по 0,8—1,0 г 2 раза в день.

Побочное действие. Фторафур обычно хорошо переносится больными. Возникающие иногда побочные явления кратковременны и обычно не носят тягостного характера. Непосредственно после внутривенного введения препарата у больных может возникать головокружение, проходящее через 10—20 мин,— таким больным инъекции фторафура рекомендуется производить в лежачем положении. Диспептический синдром чаще появляется при пероральном применении препарата. Временное ухудшение аппетита не является поводом для прекращения лечения. Иногда могут появляться тошнота, рвота, диарея,

умеренная лейко- и тромбоцитопения, угнетение клеточного иммунитета. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому возможно проявление нейротоксичности, особенно при использовании высоких доз.

Противопоказания. Не рекомендуется применять препарат у больных в терминальной стадии болезни, а также при наличии заболеваний печени и почек. Противопоказанием является также лейкопения (менее 3 · 10^9/г лейкоцитов) и тромбоцитопения.

Форма выпуска и хранение. Фторафур выпускается в ампулах, содержащих 10 мл 4%-го раствора натриевой соли (0,4 г или 400 мг),— в упаковке 10 ампул, и в капсулах по 0,4 г для применения внутрь — в упаковке 100 капсул. Препарат хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С по списку А.

Rp.: Sol. Phthorafuri 4 % — 10,0
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

Rp.: Phthorafuri 0,4
D. t. d. № 100 in oblat.
S. По 1—2 капсуле 2 раза в день.

ФТОРБЕНЗОТЭФ — PHTHORBENZOTEPHUM

Синоним: Ftorbenzotephum.

Фторбензотеф — оригинальный отечественный препарат алкилирующего типа действия из группы этилениминопроизводных фосфорной кислоты. В ряду диэтилентриамидов по биологической активности выделяются ацил-диэтилентриамиды фосфорной кислоты, т. е. этиленфосфорамиды, содержащие остатки амидов бензойной и заме-

Фторбеизотэф

щенных бензойиых кислот. Токсичность и противоопухолевое действие этого ряда соединений зависят от природы, положения и количества заместителей в ароматическом ядре. Соединения, содержащие атом галогена в *пара*-положении бензольного ядра, обладают бо́льшей токсичностью и противоопухолевой активностью, чем *орто*- и *мета*-замещенные.

В молекуле фторбензотэфа имеются две высокореакционноспособные этилениминные группы, а в качестве галогена в бензольное ядро включен фтор.

Фторбензотэф представляет собой N-*п*-фторбензоил-N′, N′, N″, N‴-диэтилентрнамид фосфорной кислоты. Это белый мелкокристаллический порошок без запаха, не гигроскопичен. Препарат растворим в воде, изотоническом растворе хлорида натрия, спирте, ацетоне, бензоле, хлороформе. При медленном нагревании препарат полимеризуется, не достигнув точки плавления.

Водные растворы фторбензотэфа легко гидролизуются, поэтому растворять его для иньекций следует непосредственно перед введением.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Фармакологические свойства фторбензотэфа в основном сходны с таковыми других производных этилениминов. В летальных дозах препарат вызывает у животных характерную клиническую картину интоксикации, первые признаки которой обычно развиваются к концу 1-х — началу 2-х суток после введения препарата и быстро прогрессируют. Общетоксическое действие его проявляется в нарастающей гиподинамии, анорексии, диарее, снижении массы животных, нарушении функций кроветворных органов и кишечника.

Препарат оказывает угнетающее действие на лейко- и тромбоцитопоэз. Уже в первый час после введения фторбензотэфа в дозе, равной LD_{50}, отмечается заметное увеличение содержания эритроцитов крови при неизмененном цветном показателе, а позднее (через 3 ч) повышается и количество лейкоцитов. Число эритроцитов к этому сроку восстанавливается. На фоне высокого содержания лейкоцитов увеличивается абсолютное число гранулоцитов и моноцитов при относительном уменьшении числа лимфоцитов крови.

Через сутки общее число лейкоцитов уменьшается на 50 % при значительных изменениях лейкоцитарной формулы: лимфо- и моноцитопения, эозинопения на фоне выраженного нейтрофилеза со сдвигом влево. Угнетается преимущественно лимфопоэз. В лейкоцитах наблюдаются вакуолизация цитоплазмы, пикноз и гиперфрагментация ядер и хроматинолиз. Наиболее выражена гемотоксичность на 3-и сутки, когда развиваются нормохромная анемия, значительная лейкопения (уменьшение содержания лейкоцитов на 75 %) и умеренная тромбоцитопения. На пике гематоксичности появляется нейтропения с резким сдвигом влево и моноцитопения при относительном лимфоцитозе. При этом значительные изменения отмечаются и в костном мозге. На фоне острой интоксикации наблюдаются атрофия селезенки, лимфатических узлов, дистрофические изменения в слизистой тонкого кишечника и паренхиматозных органах, особенно в печени. Выжившие животные быстро прибавляют в весе, а содержание лейкоцитов крови через 7—10 сут нормализуется. В МПД препарат приводит к умеренной лейкопении, которая довольно быстро проходит после прекращения введения препарата. Токсические явления выражены слабо или вовсе отсутствуют.

Фторбензотэф обладает отчетливым холинолитическим действием, т. е. оказывает влияние на парасимпатическую нервную систему. Даже в абсолютно смертельных дозах он не вызывает изменений в системе кровообращения, дыхания и артериального давления у кроликов.

При хронической интоксикации после многократного введения препарата в МПД фторбензотэф не вызывает патоморфологических изменений в жизненно важных внутренних органах (легкие, сердце, печень, почки, селезенка, желудок, поджелудочная железа). Исключение составляет лишь тонкий кишечник, где развиваются слабые явления энтерита. В месте многократного введения препарата возникают изменения подкожной жировой клетчатки.

Фторбензотэф обладает высокой обратимостью токсического действия (индекс обратимости равен 3,5). Это означает, что в течение двухнедельного курса ежедневных инъекций можно ввести препарата в 3,5 раза больше, чем однократно. Ему присуща также большая широта терапевтического действия.

В эксперименте фторбензотэф проявляет высокую противоопухолевую активность на широком спектре перевивных опухолей различ-

ного генеза (эпителиальных, соединительнотканных и лимфоидного пронсхождения). В терапевтических дозах он тормозит карциному Герена на 90—100 % при 16 % первичного излечения, карциному Уокера — на 98—100 % при 71 % первичного излечения, саркому 45 — на 81 %, лимфосаркому Плисса — на 76,2 %. Несколько более низкая активность препарата выявлена при саркоме 180 мышей (66,9 %), лимфоме ЛИО-1 (68) и карцнноме РА крыс — 34,3 % торможения роста опухоли.

Морфологически при полной резорбции на месте ранее трансплантнрованных опухолей отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани. В случае же не полной резорбции опухолей среди клеток молодой соединительной ткани обнаруживаются остатки резко деформированных опухолевых клеток на разлнчных стадиях дегенерации и дистрофии.

Фторбензотэф проявляет антибластическую активность не только при введении на ранних стадиях, но даже в поздний период развития опухолевого процесса. Препарат оказывает значительное антиметастатическое действие у животных с карциномой Герена и саркомой 45, перевитых интратестикулярно. В оптимальных терапевтических дозах фторбензотэф переносится хорошо и при высокой эффективности оказывает лишь умеренное обще- и лейкотоксическое действие. Обращает внимание стойкость первичного излечения. У преобладающего большинства животных рецидивов на протяжении 2 месяцев не наблюдается.

Цнтотоксическая активность препарата отчетливо выражена также на культурах опухолевых клеток (штаммы Hela и HEP-2). В дозе 100 мгк/мл препарат в обоих случаях оказывает ингибирующее действие с гибелью культур и слущиванием большинства опухолевых клеточных элементов. Первые признаки цитотоксического эффекта проявляются уже в первые сутки. Прн этом происходит дезинтеграция монослоя, увеличение размеров и распластывание клеток. В дальнейшем появляются структурные изменения в ядре и цнтоплазме. Специфическая структура хроматина утрачнвается, ядрышки укрупняются, наблюдается вакуолизация цитоплазмы. Митозы полностью отсутствуют. Затем происходят гибель н распад клеток опухоли. Малочувствительными к препарату оказались культуры опухолей мозга человека.

После применения препарата в курсовой терапевтической дозе у здоровых животных не обнаруживается нарушений со стороны функциональиой деятельности нервной системы, а также сердца, печени и почек. Фторбензотэф не вызывает раздражения сосудистой стенкн при внутривенном введении и не обладает пирогенными свойствамн. Не выявлено также морфологических изменений во внутренних органах. При кормлении крыс препаратом слнзистые желудка и кишечника остаются интактными.

Кумулятивные свойства фторбензотэфа выражены незначительно (индекс кумуляции 28,3) У животных с опухолями после курса химиотерапии многие показатели состояния организма даже улучшаются с коррекцией, ряда нарушений вызванных опухолью. Прн этом снижаются содержание нуклеиновых кислот, активность лактатдегидрогеназы и уровень холестерина в сыворотке крови, нормализуются содержание β-липопротеидов, антитриптическая и протеолитическая активность крови, что свидетельствует о снижении опухолевой интоксикации.

Препарат обладает анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Фармакокинетика. Исследование кинетики содержаиия препарата в сыворотке крови и моче крыс с помощью γ-(4-нитробензил) пири-

дина показало, что уже через 1 мин после однократного подкожного введения фторбензотэфа в полулетальной дозе отмечается максимальная концентрация активных цитостатических групп в сыворотке крови. Через 15 мин происходит резкое (в 2 раза) снижение содержания этих групп. На протяжении последующих 15 мин концентрация этилениминных групп поддерживается на одном уровне, что свидетельствует о равновесии между всасыванием фторбензотэфа из крови в ткани и органы и обратным его поступлением из органов в кровь. Затем происходит постепенное плавное снижение содержания реакционноспособных групп, которые через 3 ч в сыворотке крови не определяются.

Препарат и продукты его биотрансформации выводятся наиболее интенсивно (22—26 %) в течение первых 6 ч преимущественно с мочой. Затем процесс выведения несколько замедляется, и через 24 ч остается лишь 30—34 % введенной дозы, т. е. за последующие 18 ч их выделяется лишь 6—10 %.

Механизм действия. В механизме общего биологического и противоопухолевого действия фторбэнзотэфа, как и других производных этилениминов, основное значение принадлежит способности к алкилированию биологически важных субстратов клеток. Обладая высокой реакционной способностью, препарат нарушает преимущественно обмен нуклеиновых кислот, особенно ДНК. Эти изменения являются наиболее закономерными и постоянными и обнаруживаются как при парентеральном введении препарата в организм, так и при непосредственном воздействии на опухолевые клетки. Уже через 1—2 ч размеры ядер клеток асцитной опухоли Эрлиха, находящихся в интерфазе, увеличиваются, в ядрах отмечается распыление хроматина или образование крупных его конгломератов. Ядрышки гипертрофируются, в них накапливается РНК. Позднее (через 3 сут) ядра становятся пикнотичными с уменьшением размеров. Нарушения обмена нуклеиновых кислот приводят к угнетению митотического деления и пролиферативной активности опухолевой и некоторых быстро размножающихся нормальных тканей.

Показания к применению. В клинике фторбензотэф эффективен в запущенных стадиях гипернефроидного рака почек, особенно с метастазами в легкие, кости и другие органы, при плоскоклеточном раке гортани, а также при предопухолевых состояниях (плоская форма лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости и эрозивный хейлит). Терапевтический эффект может быть достигнут также в запущенных случаях рака яичников и рака мочевого пузыря.

Способ применения и дозы. Фторбензотэф вводят больным внутривенно через день в суточной дозе 0,04 г (40 мг). Курсовая доза 0,4—0,6 г (400—600 мг). При хорошей переносимости курсовая доза препарата может быть увеличена. Применение фторбензотэфа должно быть индивидуализировано в зависимости от реакции больного, предшествовавшего лечения, состояния кроветворения и эффективности терапии.

При наличии специфического экссудата препарат можно вводить внутриполостно (в брюшную или превральную полость) после отсасывания жидкости, а при опухолях мочевого пузыря — в виде инстилляций.

Побочное действие. Обычно фторбензотэф хорошо переносится больными. Лишь иногда возникают тошнота, рвота, отек голосовых связок, стоматит, конъюнктивит, умеренные лейко- и тромбоцитопении, которые могут быть отсроченными.

Противопоказания. Не рекомендуется применять фторбензотэф при низком уровне лейкоцитов (ниже $3 \cdot 10^9$/л), тромбоцитов (ниже

150 · 10^9/л), эритроцитов (ниже 3 000 · 10^9 /л) и гемоглобина крови, в терминальной стадии болезни, при крайнем истощении больного, тяжелых сопутствующих заболеваниях (активный туберкулез, паренхиматозный гепатит, нефрит, тяжелая недостаточность кровообращения). Относительным противопоказанием является многократная предшествующая лучевая терапия.

Форма выпуска и хранение. Фторбензотэф выпускают в стерильных флаконах емкостью по 20 мл, содержащих 0,04 г кристаллического препарата. В упаковке 10 флаконов. Хранят в прохладном месте при температуре не выше 10 °С по списку А.

Rp.: Phthorbenzotephi 0,04 г
D. t. d. N 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ФТОРУРАЦИЛ — PHTHORURACILUM

Синонимы: 5-фторурацил, Efodix, Efundex, Efurix, Fluoroplex, 5-Fluorouracil, Fluorouracilum, Fluracilum, Fluril, Ftoruracillum, 5-Ftoruracilum, FU, 5-FU, NSC-19893, Queroplex; Uracil, 5-Fluoro.

Фторурацил относится к группе антиметаболитов и является аналогом пиримидиновых компонентов нуклеиновых кислот. Он представляет собой фторпроизводное пиримидина, или фторированный пиримидин. Молекула фторурацила стерически подобна молекуле урацила вследствие близости ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода и фтора. Попадая в организм, он может вступать в конкурентные отношения с урацилом и выступать в качестве субстрата для ферментов, ответственных за метаболизм урацила. По химическому строению

Фторурацил

это — 2,4-диокси-5-фторпиримидин, белый кристаллический порошок со слегка желтоватым оттенком. Плохо растворим в воде и спирте, растворим в горячей воде и растворах щелочей. Его выпускают в виде 5 %-го раствора натриевой соли в ампулах по 5 мл. Водный раствор натриевой соли фторурацила бесцветен и прозрачен.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Фторурацил относится к препаратам с довольно высокой токсичностью. Параметры токсичности при различных способах его введения довольно близки. Лимитирующей токсичностью являются нарушения со стороны пищеварительного тракта и угнетение гемопоэза.

После однократного внутрибрюшинного применения фторурацила в LD_{50} общее состояние животных резко ухудшается уже в первые сутки: они становятся вялыми, малоподвижными, теряют аппетит и массу, у них возникают профузные, а иногда кровяные поносы. В эти же сроки развиваются наиболее выраженные нарушения гемопоэза и функции печени.

В LD_{50} препарат приводит к угнетению всех ростков кроветворения. Наиболее чувствительными оказались миелоидный и эритроидный ростки, менее чувствительным — тромбоцитарный и наименее — лимфоидный росток. Лейкопения после введения препарата в полулетальной дозе обусловлена почти полным исчезновением из крови сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов и менее выраженным снижением абсолютного числа лимфоцитов. Относительное количество лимфоцитов заметно увеличивается. Содержание тромбоцитов также уменьшается в среднем на 30—50 %. Резко снижается также число ретикулоцитов крови с почти полным их исчезновением на 5—7-е сутки. В то же время содержание эритроцитов и гемоглобина в эти сроки остается без существенных изменений.

Отмечается аплазия костного мозга с сохранением одиночных островков кроветворения. Здесь не удается обнаружить генераций гигантских клеток, хотя иногда появляются субгигантские формы нейтрофильных миело- и метамиелоцитов. На фоне резкого уменьшения числа эритроидных клеток и миелокариоцитов увеличивается относительное содержание лимфоидных элементов. О нарушении лимфопоэза под влиянием фторурацила свидетельствуют снижение селезеночного коэффициента и обеднение клеточного состава селезенки, хотя эти изменения обратимы.

Значительное угнетение гемопоэза отмечается и после применения минимальной летальной дозы (МЛД) фторурацила, которое постепенно нарастает на протяжении 7—9 суток. Обратимость токсического действия препарата на кроветворение довольно низкая. Через 12—14 сут начинается восстановление форменных элементов белой крови, особенно гранулоцитов, и увеличение числа ядросодержащих элементов костного мозга. Полная регенерация картины крови и костного мозга наступает более чем через месяц. Направленность изменений в системе крови сохраняется и после применения препарата в курсовой терапевтической дозе, но выражены они в меньшей степени.

Нарушения кроветворения в костном мозге проявляются в виде отчетливой гипоплазии. Сохраняется лишь небольшое количество лейко- и эритробластических элементов, среди которых обнаруживаются лимфоидные формы, плазматические клетки и элементы ретикулярной стромы с дегенеративными изменениями в них. В то же время в костном мозге способность к регенерации сохраняется, и уже через 7—10 сут начинаются восстановительные процессы.

Одним из наиболее характерных свойств фторурацила является его действие на пищеварительный тракт. У собак отмечаются потеря аппетита, деструктивные изменения в органах, дисфункция моторно-секреторной деятельности.

Курсовое введение препарата собакам в высоких дозах резко угнетает секрецию желудочного сока, изменяет соотношение отдельных его компонентов. Нарушения секреторной деятельности носят фазовый и кратковременный характер.

У крыс в субтоксической дозе препарат вызывает интенсивную реакцию ШИК-положительных веществ в поверхностном эпителии, расширение капилляров, отек, кровоизлияния и изъязвления в слизистой желудка и кишечника.

После применения фторурацила в курсовой лечебной дозе у крыс признаки повреждения выражаются в атрофических и дистрофических изменениях покровного и железистого эпителия, угнетении секреторных процессов, появлении воспалительной инфильтрации слизистой и подслизистого слоя.

Морфогистохимические изменения пищеварительного тракта характеризуются нарушениями гемодинамики и дегенеративными изменениями в языке, слюнных железах, желудке, двенадцатиперстной кишке, тонкой кишке, клетках поджелудочной железы, повреждениями энтерохромаффинного аппарата. Изменения эти довольно стойкие, но обратимые. По глубине поражения выделяются тонкий, после него толстый кишечник и желудок. В процессе лечения фторурацилом может развиваться дисбактериоз.

Препарат вызывает изменения функционального состояния поджелудочной железы: повышается базальная гликемия, снижается толерантность к глюкозе, увеличивается секреция инсулина на алиментарную гипергликемию.

Фторурацил инактивируется в печени и проявляет выраженную гепатотропность. В ранние сроки после введения препарата изменения в печени носят реактивный, а в более поздние сроки — деструктивный характер. При этом нарушается гликогено-, белковообразовательная, поглотительно-выделительная и антитоксическая функции печени, пигментный и липидный обмены и др. Нарушения дезинтоксикационной функции печени довольно стойкие и носят волнообразный характер. Обратимость токсического действия препарата на печень низка.

В субтоксической дозе, равной $0,5LD_{50}$, препарат приводит к повышению содержания всех фракций липидов, особенно фосфолипидов и триглициридов, и изменению их соотношения. Это сопровождается усиленым отложением липидов в ткани печени, что связывают со значительным снижением уровня гликогена.

У животных повышается содержание остаточного азота и снижается уровень белкового в тканях печени, миокарда и селезенки, что свидетельствует об усилении катаболических процессов.

Желчевыводящий аппарат обладает сравнительно высокой толерантностью к фторурацилу. Однако в период введения препарата усиливаются биоэлектрическая активность и сократительная деятельность желчного пузыря, уменьшается тонус сфинктерного механизма общего желчного протока.

Под влиянием фторурацила существенные сдвиги отмечаются в энергетическом обмене печени. В субтоксической дозе у здоровых крыс он приводит к снижению уровней компонентов адениловой системы, гликогена и повышению содержания молочной кислоты в ткани печени. При этом значительно снижается фосфорилирующая способность митохондрий на фоне повышения активности их маркерных ферментов — сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, и нарушается проницаемость митохондриальных мембран.

В курсовой терапевтической дозе у здоровых животных фторурацил приводит к умеренному нарушению функции печени с изменениями фракционного состава белков. При этом возникает диспротеинемия: уменьшается содержание альбуминов, увеличивается количество α-,β- и γ-глобулинов, снижается альбумино-глобулиновый коэффициент. Содержание общих липидов и их фракций имеет лишь тенденцию к повышению.

Даже в терапевтических дозах у здоровых животных препарат угнетает синтез гликогена и приводит к снижению антиокислительной активности липидов печени. При этом наступает длительное снижение активности купферовских клеток. Функциональные нарушения в печени сопровождаются морфологическими изменениями вплоть до развития очагов микронекроза. В отличие от алкилирующих веществ в ближайшие сроки после успешной химиотерапии фторурацилом нормализации функции и структуры печени не наступает. Напротив,

иногда даже отмечается усиление диспротеинемии и ослабление некоторых функций.

Фторурацил в эксперименте проявляет кардиотоксичность и вызывает нарушения со стороны сердечной деятельности. Уже в первые дни после однократного применения фторурацила в токсической дозе по данным ЭКГ отмечается нарушение ритма и проводимости в виде мерцательной аритмии, кратковременной пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии. У погибших животных ударный объем снижается, а у выживших — увеличивается минутный объем крови, а среднее артериальное давление повышается. Эти сдвиги рассматриваются как фазовый синдром гипердинамии. Нормализация деятельности сердца наступает за 3—4 недели.

У собак в токсических дозах препарат не оказывает существенного влияния на параметры деятельности сердца. Вместе с тем отмечено его тормозящее действие на прессорные адренорецепторы.

После внутривенного введения препарата в дозе, близкой к LD_{50} или выше терапевтической, у собак отмечаются быстро проходящие явления повышенной возбудимости и двигательной активности, клонико-тонические судороги, атаксия. К концу исследования наблюдаются незначительное снижение артериального давления, урежение синусового ритма.

Фторурацил вызывает значительные изменения в лимфоидной ткани. Уже в первые сутки после введения препарата в токсической дозе снижаются весовые индексы тимуса, селезенки и лимфатических узлов, уменьшается число лимфобластов, лимфоцитов и плазматических клеток разной степени зрелости. После периода угнетения происходит интенсивная пролиферация лимфоидных элементов, приводящая к выраженной плазматизации лимфоидных органов, а также гиперплазии ретикулярных и миелоидных элементов. В период резкого обеднения клеточности лимфоидных органов и миелоидного ростка в костном мозге наблюдается отчетливая лимфоидная реакция, обусловленная миграцией клеток из лимфоидных органов, в первую очередь из тимуса.

Направленность этих изменений сохраняется и при курсовом применении фторурацила, но выражены они в меньшей степени, и восстановление происходит в более короткие сроки.

Фторурацил подавляет иммунитет, причем иммунодепрессивному воздействию подвержены как индуктивная, так и продуктиваня фаза антителогенеза с преимущественным угнетением клеток-антителопродуцентов. При этом значительно задерживается иммунологическое «созревание» лимфоидной ткани, что, по-видимому, и определяет ее неполноценность. У животных снижается уровень пропердина, а также бактерицидные свойства крови. Под влиянием препарата, применяемого в терапевтическом режиме, несколько снижается фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов и изменяется течение асептического воспаления в подкожной соединительной ткани.

Отличительной особенностью фторурацила является то, что после непродолжительной лимфопении он стимулирует процесс трансформации части клеток в полибласты. Отмечено повреждающее действие фторурацила на ретикулоэндотелиальную систему.

Препарат даже в терапевтических дозах приводит к изменениям в системе гипофиз — яичники как интактных, так и опухолевых животных. Отмечается уменьшение массы гипофиза и значительное увеличение массы надпочечников, тогда как масса яичников и матки существенно не изменяется. В яичниках уменьшается число примордиальных фолликулов, обнаруживаются кисты. При этом также уменьшается число эстральных дней. Содержание гонадотропинов в гипофизе

значительно увеличено. Фторурацил даже в высоких дозах не оказывает влияния на синтез 11-ОКС и секрецию АКГТ.

Фторурацил приводит к нарушению внутриорганного обмена микроэлементов, вызывая в высоких дозах значительное снижение содержания никеля, цинка, меди, молибдена, железа и марганца. В последующем происходит постепенное восстановление их уровней. В хроническом эксперименте нарушения внутриорганного обмена элементов значительно менее выражены.

Спектр противоопухолевой активности фторурацила довольно широк. У животных хороший антибластический эффект получен при опухолях эпителиального происхождения: карциноме Герена, аденокарциномах 755 и молочной железы Е-0771, карциноме Эрлиха (асцитная форма), опухоли Флекснер — Джоблинга, карциносаркоме Уокера (80—90 % торможения роста). При слизистом раке печени, меланоме S-91 и аденокарциноме NK/Ly эффект слабый.

К фторурацилу чувствительны и опухоли соединительнотканного происхождения: саркома 180 (солидная и асцитная формы), саркома А-1, саркома Иошида, саркома 289, а также гепатома Новикова. Препарат заметно повышает продолжительность жизни животных с перевивными лейкозами — L-1210, гемоцитобластозом La, но не оказывает эффекта при спонтанной лейкемии мышей.

Морфологически в случаях неполной регрессии в опухоли выявляются очаги поврежденных клеток с признаками гигантизма, гипо- и гиперхроматоза, пикноза ядер, вакуолизации цитоплазмы и ядер. При полной регрессии появляются очаги склероза. Наиболее ранние ультраструктурные изменения определяются в структуре ядра опухолевых клеток, затем — ядрышка, а позднее — в цитоплазматических органеллах. Повреждения клеточных органоидов сопровождаются увеличением количества липидных гранул, лизосом и цитолизом, уменьшением содержания ДНК в ядрах клеток.

Цитотоксическое действие фторурацила отчетливо проявляется и в культурах опухолевой ткани. Полная клеточная дезинтеграция с прекращением дальнейшей пролиферации происходит при воздействии препарата на клетки Hela, НЕР-1 и НЕР-3, отмечается значительное торможение роста культуры клеток менингиомы и асцитной формы опухоли Эрлиха, чувствительной к препарату. Фторурацил даже в высоких концентрациях почти не обладает контактным действием и проявляет бактерицидные свойства.

Ингибирующий эффект препарат оказывает и на активно пролиферирующие нормальные ткани организма. Он вызывает подавление регенерации печеночных клеток после частичной гепатэктомии, а также вызванной гормонами пролиферации клеток семенных пузырьков и эпифизарного хряща. Опухолевая ткань оказалась более чувствительной к фторурацилу, чем эмбриональная.

Фторурацил обладает высокой кумуляцией токсического действия, особенно резко выраженной при ежедневном применении препарата у животных. Полная обратимость токсического действия препарата, введенного в минимальной летальной дозе (МЛД), происходит через 12—15 сут с пиком гибели животных в период с 4-х по 10-е сутки.

Фармакокинетика и метаболизм. Одной из важных особенностей фармакокинетики фторурацила является то, что во всех органах животных с опухолями концентрация препарата ниже, а время его обнаружения короче, чем у здоровых животных. Другое отличие заключается в том, что у опухолевых животных не отмечается волнообразного повышения концентрации препарата в печени, селезенке, почках по сравнению с интактными.

Уже в первые минуты после введения препарата в МПД наиболее

высокие его концентрации обнаруживаются в почках, легких и крови, а низкие — в головном мозге.

При внутриартериальном введении ^{14}C-фторурацила максимальная радиоактивность определяется в легких, селезенке, матке и мочевом пузыре, затем в слизистой пищеварительного тракта и костном мозге, причем содержание препарата в регионарных тканях выше, чем при внутривенном введении. Активность меченого 2 ^{14}C-фторурацила в крови резко уменьшается в течение первого часа, через 2 ч — в 10 раз, а за сутки — еще в 4 раза. В форменных элементах крови препарат не выявляется. С выдыхаемым воздухом в течение суток выделяется 25 % препарата, а с мочой — до 70 %. С калом он практически не элименируется.

Характерно, что из опухоли фторурацил выводится медленнее, чем из костного мозга и тонкого кишечника.

Закономерное снижение содержания фторурацила в крови наблюдается и у больных после его внутривенного введения в высоких дозах. Особенно резкое уменьшение концентрации препарата в крови (на 90 %) происходит в течение первого часа. Максимальная концентрация его в моче обнаруживается через 2 ч, а спустя 10 ч он практически не обнаруживается. Столь быстрое выведение препарата из крови может быть обусловлено тем, что фторурацил не связывается с белками.

В первые 2 ч меченый фторурацил и продукты его метаболизма быстро выводятся с мочой, затем темпы их экскреции резко снижаются. Процесс выведения препарата заканчивается через 10—12 ч.

В клетках опухолей и нормальных тканей происходит биотрансформация фторурацила с образованием фторсодержащих нуклеозидов и нуклеотидов. Инактивация препарата происходит преимущественно в печени. Так, в опухолях с высоким уровнем пиримидинофосфорибозилтрансферазы (ПиФРТФ) фторурацил реагирует с фосфорибозилпирофосфатом (ФРибПФ) — реакция пирофосфолиза — с образованием нуклеотида фосфоуридинмонофосфата (Ф-УМФ):

$$\text{ФУ} + \text{ФРибПФ} \underset{\text{ПиФРТФ}}{\rightleftarrows} \text{Ф-УМФ} + \text{ФФнеорг.}$$

В других опухолях, а также нормальных тканях фторурацил под действием уридинфосфорилазы и киназы также превращается в нуклеотид Ф-УМФ, это превращение осуществляется двухступенчато:

$$1)\ \text{ФУ} + \text{Риб-1-фосфат} \underset{\text{фосфорилаза}}{\rightleftarrows} \text{Ф-уридин} + \text{Ф неорг;}$$

$$2)\ \text{Ф-уридин} + \text{АТФ} \xrightarrow[\text{киназа}]{} \text{Ф-УМФ} + \text{АДФ.}$$

Затем с помощью системы киназ Ф-УМФ фосфорилируется до дифосфата (ДФ) и трифосфата (ТФ), которые представляют собой главные метаболиты фторурацила в опухолевых клетках. Установлено, что Ф-УТФ также может быть субстратом РНК-полимеразы и включаться в РНК.

Кроме рибонуклеотидов фторурацила в опухолевых клетках определяется небольшое количество дезоксирибонуклеотида (Ф-дУМФ). Образование последнего может происходить тремя путями: 1) путем двухступенчатого летального синтеза при участии дезоксиуридинфосфорилазы и киназы, 2) под действием трансгликозидаз и 3) в результате рибонуклеотидредуктазной реакции.

Установлено, что Ф-дУМФ не фосфорилируется до ди-и трифосфатов и не может включаться в ДНК, но является мощным ингибитором тимидилатсинтетазы, лимитирующей синтез ДНК. Даже в ничтожных концентрациях (10^{-8} — 10^{-9} М) ФдУМФ быстро и необратимо инактивирует фермент в опухолевых клетках, что приводит к истощению пула тимидиннуклеотидов, блоку синтеза ДНК, несбалансированному росту и последующей гибели опухолевых клеток.

Наряду с ингибированием тимидилатсинтетазы одной из причин гибели клеток опухоли под действием фторурацила является включение его аналога трифосфата фторуридина в различные фракции РНК. Включаясь в рибосомальный предшественник 45S РНК, этот аналог нарушает образование 28SРНК и 18SРНК. Такие рибосомальные субъединицы, содержащие дефектные РНК, не способны формировать полноценные рибосомы, что ведет к нарушениям белкового синтеза.

Включение фторурацила в мРНК может приводить к ошибкам трансляции из-за неправильного спаривания аналога с гуаниновыми остатками антикодона тРНК.

Предполагается, что, включаясь в молекулы тРНК, фторурацил способен не только нарушать ее акцепторные свойства, но и влиять на процессы метилирования тРНК.

Таким образом, не исключено, что необратимые нарушения функций информационных, рибосомальных и транспортных РНК, вызванные включением в них фторурацила, могут играть важную роль в механизме его противоопухолевого действия.

Механизм действия. Существует мнение, что фторурацил блокирует синтез нуклеиновых кислот в опухолевой клетке двумя путями. Прежде всего он ингибирует активность ферментов, участвующих в синтезе пиримидинов. Доказано, что образующийся в процессе биотрансформации препарата фтордезоксиуридинмонофосфат блокирует синтез тимидина из уридина. Наряду с торможением синтеза оснований ДНК препарат может включаться в состав как ДНК, так и РНК, что в свою очередь приводит к угнетению синтеза ДНК и всех фракций РНК (нарушается функционирование ДНК в качестве ДНК-матрицы).

В основе противоопухолевой активности фторурацила лежит феномен «летального синтеза». Этот эффект связывают в основном с нарушением биосинтеза нуклеиновых кислот на стадии метилирования уридиловой кислоты. Под действием внутриклеточных ферментов фторурацил превращается в нуклеотид-фтор-2-дезоксиуридин-5-монофосфат, способный угнетать активность тимидилатсинтетазы, что, в свою очередь, блокирует образование тимидилата — компонента синтеза ДНК. Препарат даже в высоких концентрациях оказывает слабое действие на скорость окисления ^{3}H-тимидина в ДНК клеток. Считают, что фторурацил способен конкурировать с урацилом и тимидином за активные центры ферментов, участвующие в синтезе уридин- и тимидиннуклеотидов. Он полностью блокирует включение ^{14}С-формиата в метильную группу тимина ДНК, но не влияет на превращение тимидина в тимин ДНК. Уже через 30 мин после введения препарата включение тимидина и уридина в состав ДНК блокируется, хотя интенсивность включения тимидина довольно быстро восстанавливается. Столь же кратковременно ингибирование включения уридина во все фракции тотальной РНК.

Фторурацил приводит к угнетению процессов дыхания и гликолиза опухолевых клеток. Отмечается изменение активности деполимераз нуклеиновых кислот. У интактных животных активность ДНК-азы и особенно РНК-азы к окончанию курсового введения препарата заметно снижается.

Фторурацил блокирует синтез ДНК при переходе клеток из G_1 в S-фазу, причем продолжительность S-фазы митотического цикла увеличивается.

Установлен также другой биохимический механизм цитотоксического действия фторурацила, основанный на включении фосфатов его рибозида в РНК. А необратимые нарушения функций РНК приводят к изменениям структуры рибосом и клеточной мембраны клеток опухоли.

Показания к применению. Фторурацил применяется для лечения больных злокачественными опухолями пищеварительного тракта — рака желудка, толстого кишечника, прямой кишки и поджелудочной железы. Хорошего лечебного эффекта можно добиться в запущенных случаях рака молочной железы, при раке яичников, а также при местном применении у больных с эпителиомами, базалиомами, гиперкератозом. Препарат широко включается в разные схемы полихимиотерапии для лечения различных форм опухолей. В частности, вместе с платидиамом он успешно используется при терапии опухолей головы и шеи.

Способ применения и дозы. Фторурацил применяют внутривенно, наружно в виде 5 %-й мази, а также путем внутриартериальных или внутривенных инфузий. Препарат для внутривенного введения применяют из расчета 15 мг/кг. Инъекции производят через день. Суммарная курсовая доза на курс лечения 3—5 г, а при хорошей переносимости и отсутствии побочных явлений — до 7,5 г.

Суточная доза препарата и режим его введения могут быть изменены. В меньшей дозе — 12,5 мг/кг — препарат можно вводить ежедневно внутривенно в течение 3—5 дней каждый месяц. Рекомендуется еще один режим введения препарата: по 15 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение 1,5 месяца Интервалы между курсами лечения не менее 1 месяца.

Практикуется также пероральное применение фторурацила у больных раком желудка. Клиницисты отдают предпочтение режиму 5-дневных продолжительных инфузий, который признается менее токсичным. Обсуждается также вопрос капельного введения препарата, иногда в сочетании с аллопуринолом. В этом случае разовая доза фторурацила может быть повышена до 3 г.

Побочное действие. Препарат обладает заметной токсичностью. У больных могут наблюдаться токсические проявления со стороны пищеварительного тракта, кроветворения и кожных покровов. В процессе лечения у них могут возникать тошнота, рвота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, стоматиты. У некоторых больных возможно развитие лейко- и тромбоцитопении, дерматитов, гиперпигментации, алопеции. При передозировке препарата отмечаются нарушения функции печени, церебральная атаксия.

Противопоказания. Не рекомендуется применять фторурацил в терминальных стадиях заболевания при выраженной кахексии и угнетении кроветворения. Препарат не должен назначаться больным, в анамнезе которых есть указание о применении больших доз облучения тазовых органов, при нарушении функции печени, почек.

Форма выпуска и хранение. Фторурацил выпускается в ампулах по 5 мл в виде бесцветного или слегка желтоватого 5 %-го раствора, содержащего 250 мг натриевой соли препарата (на 1 мл раствора — 50 мг). Длительное хранение может вызвать легкое обесцвечивание препарата, но эффект при этом не уменьшается. Нельзя хранить препарат при очень низких (замораживающих) температурах или при температуре выше 10 °C. Если при хранении в холодном месте образовался осадок, перед употреблением ампулу с раствором необходимо

прогреть в теплой воде и встряхивать до полного его растворения. Препарат сохраняют в защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Sol. Phthoruracili 5 % — 5,0
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ХЛОДИТАН — CHLODITANUM

Синонимы: *орто-пара* DDD, DDD, Lyzodren, Mitotane, NSC-38721, *O*, *P*-DDD.

Хлодитан был получен как ингибитор функции надпочечников, избирательно подавляющий биосинтез и секрецию гормонов коры надпочечных желез — кортикостероидов. По химической структуре он является изомером дихлордифенилдихлорэтана о, *п*-ДДД. В СССР разработан оригинальный метод направленного синтеза *о*, *п*-ДДД, названного хлодитаном. Синтез основан на сочетании ортохлорбензальдегида с хлороформом в среде жидкого аммиака в присутствии порошка едкого калия с последующим восстановлением продукта амальгамой алюминия до арилдихлорметилкарбинола и конденсацией последнего с хлорбензолом.

Cl
CH — $CHCl_2$
Cl

Хлодитан

Хлодитан представляет собой 2-*о*-хлорфенил-2′-*п*-хлорфенил-1,1-дихлорэтан. Это белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде, легко растворимый в ацетоне, хлороформе, растворимый в спирте и других органических растворителях.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. При токсикологических исследованиях наиболее чувствительными к хлодитану оказались собаки. После перорального введения собакам препарата в полулетальной дозе интоксикация развивается постепенно в течение двух и более недель, и при явлениях острой надпочечниковой недостаточности, адинамии, гипотонии, отказа от пищи, резкого исхудания животные погибают. Мелкие животные (мыши, крысы, морские свинки) менее чувствительны к препарату — LD_{50} для них в 40 раз выше. В субтоксической дозе у морских свинок хлодитан вызывает общую слабость, адинамию, потерю массы тела, тремор, альбуминурию, умеренные диспептические расстройства.

Во внутренних органах собак не выявлено резких патоморфологических изменений, свидетельствующих об их повреждении, за исключением надпочечников. Отмечено лишь полнокровие в печени, почках и других органах, а также точечные кровоизлияния в слизистых оболочках. Брыжеечные лимфатические узлы также увеличиваются, а масса и размеры надпочечных желез уменьшаются, истончается их

корковый слой, в нем обнаруживаются множественные мелкие кровоизлияния.

Содержание общих липидов в печени всех видов животных при воздействии хлодитаном увеличивается незначительно, а запасы гликогена снижаются. Хлодитан не нарушает белковообразовательную, углеводную, дезинтоксикационную и выделительную функции печени. Не выявлено нарушений фосфорилироваиия и потребления кислорода митохондриями печени и почек собак и митохондриями печени морских свинок. В опытах in vitro препарат не вызывает изменения содержаиия сульфгидрильных групп в гомогенате ткани мозга.

Под влиянием хлодитана в токсических и субтоксических дозах отмечается резкое увеличение содержания эозинофилов и постепенное повышение числа лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов крови. Показатели красной крови существенно ие изменяются.

Хлодитан не угнетает функцию половых желез, не снижает плодовитости крыс и не повреждает эмбриогенез. При его применении не нарушается функция щитовидной железы, активируются клетки аденогипофиза и снижается функциональная активность β-клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Одним из специфических свойств препарата является его способность избирательно подавлять адренокортикальную функцию надпочечников животных как при пероральном, так и при парентеральном введении в организм. Важно, что хлодитан весьма активно и избирательно подавляет гормонообразование в коре надпочечников, но не затрагивает мозговое вещество. При этом происходит многократное уменьшение скорости секреции или даже блокирование образования кортикостероидов при торможении продукции глюкокортикоидов и четырехкратном уменьшении продукции гидрокортизона и кортикостерона. Позднее изменяется и минералокортикоидная функция надпочечников, и как следствие нарушается водно-солевой обмен — в плазме происходит снижение концентрации ионов натрия, повышение содержания ионов калия, уменьшается коэффициент натрий/калий. Развивающееся у животных тяжелое состояние гипокортицизма за 2—3 сут до их гибели проявляется в гиподинамии, анорексии, гипотермии, снижении кровяного давления и обезвоживании организма. Морфогистохимические и электронномикроскопические изменения надпочечных желез свидетельствуют о генерализованиом нарушении основных биохимических процессов, обеспечивающих их жизнедеятельность и выполнение ими специфической гормонообразовательной функции. Непосредствеиное цитотоксическое действие препарата сопровождается атрофией коры надпочечных желез и гибелью злокачествеино перерожденных ее клеток.

В механизме глубокого нарушения стероидогеиеза важное зиачение придается ранним повреждениям митохондриального аппарата клеток коркового слоя.

Высокую антикортикоидную активность проявляет хлодитан даже в оптимальных терапевтических дозах, тогда как его побочное влияние на организм незначительно.

В эксперименте обнаружена высокая антибластическая активность препарата у животных с различными моделями перевивных опухолей: асцитными вариантами карциномы Эрлиха, саркомы 37, саркомы 180 и гепатомы крыс, а также солидных опухолей: саркомы 45, карциносаркомы Уокера, рака молочной железы и меланомы Гардинга — Пасси, карциномы Герена и др. Наиболее высокой противоопухолевый эффект наблюдается при пероральном введении препарата — торможение роста некоторых опухолей достигало 75—90 %, после подкожного применения хлодитана эффект ниже. При гормонозависимом

раке молочной железы более чем в половине случаев наступает полное рассасывание опухолей. Не обнаружено противоопухолевого эффекта у животных с карциномой легких Льюиса, меланотической меланомой, а также с различными лейкозами. Хлодитан оказывает непосредственное цитотоксическое влияние на опухолевую ткань неэндокринного происхождения у грызунов (мышей и крыс), резистентных к антикортикоидному действию препарата.

Фармакокинетика и метаболизм. После перорального применения из пищеварительного тракта человека всасывается и поступает в кровь лишь 30—40 % хлодитана, остальное количество выделяется с калом в неизмененном виде. В организме он откладывается преимущественно в жиросодержащих тканях, причем в надпочечниках препарат накапливается в бо́льшем количестве, чем в других органах. Около 25 % препарата, всосавшегося в кровяное русло, медленно и постепенно экскретируется с мочой в метаболизированном виде. Меньшая часть метаболитов выделяется желчью с калом. Кумулятивная способность хлодитана довольно высока: полное очищение организма человека от этого вещества и его метаболитов наступает через 6—9 недель после введения. Биотрансформации препарат подвергается главным образом в печени. Конечный продукт обмена — *о*, *п*-дихлордифенилуксусная кислота.

Механизм действия. Антибластический эффект хлодитана связан не только с угнетением секреции кортикостероидов, но и с непосредственным воздействием на опухолевую ткань. Препарат вызывает атрофию и некрозы коры надпочечников у собак при непосредственном действии на надпочечниковые железы и приводит к нарушению обмена стероидов. Он снижает содержание 17-гидроксикортикостероидов в моче. Такое действие препарата, по-видимому, обусловлено угнетением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — одного из ключевых ферментов гексозомонофосфатного пути окисления глюкозы, активность которого в опухолевой, а также в нормальной ткани коры надпочечников повышена.

Считается доказанным, что сам хлодитан, а не его метаболиты является носителем специфической антикортикоидной и цитотоксической активности. Благодаря высокой липотропности препарат легко проникает через липидные слои клеток и митохондрий и накапливается в адренокортикальных клетках в больших количествах.

В цитотоксическом действии препарата важное значение имеет нарушение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, в частности сукцинатдегидрогеназы и других окислительно-восстановительных ферментов. Малоизученным остается влияние хлодитана на синтез нуклеиновых кислот и белка, хотя предполагается, что происходит его торможение. Не исключено, что благоприятный лечебный эффект хлодитана при раке коры надпочечников у человека можно объяснить сочетанием антикортикоидных и противоопухолевых его свойств.

Важно, что опухолевая ткань коры надпочечников человека значительно более чувствительна к деструктивному действию хлодитана, чем ткань нормальных и даже гиперплазированных желез.

Показания к применению. Хлодитан рекомендован в качестве лечебного лекарственного средства при неоперабельных гормонально-активных опухолях коры надпочечников (кортикостеромах) с клинической картиной и симптомами гиперкортицизма.

Кроме того, препарат применяется также самостоятельно или в комплексе с оперативным вмешательством (в пред- или послеоперационном периоде) или при болезни Иценко — Кушинга с целью подавления избыточной секреции глюкокортикоидов. У больных раком

коры надпочечников хлодитан может привести к временному или стойкому уменьшению метастазирования опухоли с одновременным снижением содержания стероидов в моче и ослаблением или снятием симптомов гиперкортицизма. По данным клиницистов, ремиссии сроком в среднем на 6—8 месяцев наступают у 70 % больных, иногда они достигают 3 лет, у остальных 30 % больных отмечается объективно регистрируемая регрессия опухоли.

Способ применения и дозы. Хлодитан применяют в таблетках внутрь ежедневно в суточной дозе 0,1 г/кг веса взрослого больного (6—10 г). Суточная доза препарата делится на 3—4 равные части, каждую из которых принимают через 15—20 мин после еды. В течение первых 2—3 дней хлодитан назначают в небольших дозах по 2—3 г в сутки, а затем дозу постепенно повышают. Максимальная разовая доза 5 г, суточная — 15 г. Средняя курсовая доза 200—300 г препарата.

Побочное действие. При применении хлодитана возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, реже — диарея и другие диспептические явления. Иногда у больных возникают нейротоксические нарушения в виде сонливости, головных болей, депрессии, головокружения, мышечного тремора, чувства опьянения. Могут появляться кожные сыпи, гематурия. Наиболее серьезным осложнением, требующим срочного назначения кортикостероидов, является проявление гипокортицизма, что особенно нежелательно в случаях интеркуррентных заболеваний.

Противопоказания. Не рекомендуется принимать хлодитан при общем тяжелом состоянии больных, выраженных нарушениях функции печени и почек, а также при язве желудка.

Форма выпуска и хранение. Хлодитан выпускают в виде таблеток белого цвета, содержащих 0,5 г препарата. В упаковке 100 таблеток. Хранят в сухом, защищенном от света месте по списку Б.

Rp.: Chloditani 0,5
D. t. d. № 100 in tabul.
S. По 2—3 таблетки 3 раза в день через 15 мин после еды.

ХЛОРБУТИН — CHLORBUTINUM

Синонимы: лейкеран, хлорамбуцил, Ambochlorin, Amboclorin, C. B. 1348, Chlorambucil, Chlorambucilum, Chloraminophene, Echloril, Ecloril, Lenykoran, Leukeran, Leukoran, Limpholysin, Linfolysin, Lingolysin, NSC-3088.

Хлорбутин относится к алкилирующим соединениям группы хлорэтиламинов ароматического ряда. По химическим свойствам ароматические хлорэтиламины с непосредственной связью арил — азот обладают весьма малой основностью и не способны образовывать устойчивые соли. Их гидролиз и взаимодействие с тиосульфатом натрия проходят очень медленно. Хотя у этих соединений вследствие электронакцепторного действия фенильного ядра стабильность циклических соединений должна быть снижена, при их гидролизе образуется циклический этиленимониевый катион. Скорость образования этиленимониевого катиона при гидролизе ароматических хлорэтиламинов зависит от донорно-акцепторных свойств заместителей ароматического ядра и степени замещения атома азота.

Хлорбутин является хлорэтиламинным производным фенилмасляной кислоты, содержащим при атоме азота две хлорэтиламинные группы. Представляет собой γ [*п*-ди(2-хлорэтил) аминофенил]-масляную кислоту. Это белый или с розоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом, легко растворим в спирте,

хлороформе и эфире, практически нерастворим в воде. В медицинской практике используется в виде таблеток.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Хлорбутин — препарат средней токсичности. В связи с плохой растворимостью в физиологических растворителях в эксперименте и клинике он применяется перорально. Уже через 20—30 мин после введения препарата в полулетальной дозе у животных возникают клонико-тонические судороги, которые могут продолжаться в течение 1—3 ч. Через 3—6 сут появляются расстройства пищеварительного тракта, исчезает аппетит, возникает диарея, развивается общее истощение, нарушается функция печени. На вскрытии животных обнаруживают значительное уменьшение размеров и массы селезенки и вилочковой железы с аплазией лимфоидной ткани. Резко выражено лейкопеническое действие препарата. Он также заметно тормозит регенерацию печени у гепатэктомированных животных.

$$(ClCH_2CH_2)_2N-C_6H_4-CH_2CH_2CH_2COOH$$

Хлорбутин

Многократное введение хлорбутина здоровым животным и МПД проявляется главным образом в угнетении кроветворения. После шестикратного ежедневного введения препарата в дозе 10 мг/кг у мышей развивается лейкопения с преимущественным угнетением лимфопоэза. Общее содержание лейкоцитов снижается до 15—50 % исходного. Полная нормализация картины белой крови обычно наступает через 2—3,5 недели, при этом число гранулоцитов восстанавливается обычно на 6—8-е сутки, а лимфоцитов позднее — на 12—24-е сутки.

В эксперименте хлорбутин проявил значительную противоопухолевую активность, особенно в отношении опухолей соединительнотканного происхождения. Рост саркомы 45 препарат тормозит на 92—99 %, саркомы Йенсена и саркомы Иошида— на 98, саркомы М-1 — на 67—97, остеогенной саркомы — на 82,3, саркомы АК мышей на 45—47, саркомы 180 — на 16—38, лимфосаркомы ЛИО-1 — на 74 %. Высокий эффект получен при карциносаркоме Уокера (98 % торможения роста), слизистом раке печени — 86,8, саркоме 298, которая подвергается полному рассасыванию, раке молочной железы РСМ — на 66 %, меланоме Гардинга — Пасси — на 78, саркоме 37 — на 64,3, раке преджелудка — на 56,8, аденокарциноме легкого — на 86, меланоме S-91 — на 62,2 % и др. При асцитной гепатоме АГФ эффекта не выявлено. У животных с асцитной формой саркомы Иошида хлорбутин приводит к нарушению структуры хроматина опухолевых клеток: гистоны в значительной степени заменяются негистоновыми белками.

В МПД при многократном (15 сут) ежедневном внутрибрюшинном введении крысам препарат в ряде случаев вызывает полное рассасывание саркомы 45 с образованием соединительнотканного рубца. При этом в течение 2 месяцев не возникает рецидива.

На фоне столь выраженного антибластического эффекта у животных отмечаются общетоксические явления, которые выражаются в снижении массы тела, уменьшении размеров селезенки и вилочко-

вой железы, гипоплазии лимфоидной и в меньшей мере — миелоидной ткани кроветворных органов (селезенка, тимус, лимфоузлы). Восстановление в первую очередь происходит в костном мозге (на 7—13-е сутки), а несколько позднее — в лимфоидной ткани (на 10—20-е сутки).

По фармакологическим свойствам ароматические хлоралкиламины отличаются от алифатических тем, что даже в больших дозах они не проявляют холинергического действия. Это относится и к хлорбутину. Объясняется это тем, что вследствие более слабой основности азота ароматических хлоралкиламинов в организме происходит очень медленное образование циклического этилениммониевого иона, по структуре близкого холину.

Хотя угнетение кроветворения является одним из характерных свойств этого препарата, оно не столь выражено, как у препаратов алифатического ряда (эмбихин, новэмбихин).

Хлорбутин вызывает определенные сдвиги в эндокринной системе. При однократном введении в МПД и в несколько меньших дозах препарат приводит к значительному повышению секреции кортикостерона, причем максимальный уровень гормона отмечается уже через сутки. Столь быстрый подъем гормональной активности бывает кратковременным и нестойким и приобретает фазовый характер. На 3-и сутки секреция гормона нормализуется, на 5-е — снова повышается, но не столь резко, на 7-е сутки она снова снижается до фоновых показателей а на 10—15-е — снова наблюдается пик подъема глюкокортикоидной активности надпочечников. Масса надпочечников при этом также повышается. Хотя в течение двух недель доминирует повышенная активность кортикостерона, тем не менее после введения АКТГ на фоне максимума секреция гормона снижается.

Чувствительной к препарату оказалась также щитовидная железа. Динамическое исследование свидетельствует о том, что функциональная ее активность через 10—15 сут очень высока на фоне истощения и фиброза стромы.

Хлорбутин вызывает определенные изменения фагоцитарной активности клеточных элементов, играющих важную роль в защитных реакциях организма. В первые двое суток после однократного введения препарата в МПД фагоцитарный индекс и фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, как правило, повышаются, а затем, с 3-х по 10-е сутки, постепенно понижается. Лишь через 2 недели эти показатели нормализуются. Выявлена связь между показателями глюкокортикоидной активности надпочечников и фагоцитарной активностью нейтрофильных лейкоцитов: максимальное повышение фагоцитарных показателей нейтрофилов совпадает с максимальным увеличением секреции кортикостерона. Хлорбутин приводит также к изменеиию иммунитета, в частности, он снижает титр гетерогемагглютинина у цыплят.

В терапевтических дозах препарат вызывает ряд сдвигов в метаболических процессах у животных, свидетельствующих о его значительном влиянии на обмен белков, жиров, углеводов и окислительно-восстановительные процессы. Биохимические изменения проявляются в снижении активности карбоангидразы, каталазы, транскетолазы, псевдохолинэстеразы, протеаз крови и содержания аскорбиновой кислоты в печени. Активность фосфатаз, содержание остаточного азота и пировиноградной кислоты в крови увеличиваются, однако активность трансаминаз остается в пределах нормы.

Фармакокинетика и метаболизм. При попадании в организм препарат подвергается метаболическим превращениям. В кровеносном русле он связывается с белками сыворотки крови, главным образом с альбуминами и в меньшей мере с γ-глобулином и гемоглобином, об-

разуя комплекс, поддерживаемый нековалентной связью. Образование этого белкового комплекса обусловлено адсорбцией гидрофобного характера. Предполагают, что белки не только способствуют накоплению, но и задерживают гидролиз препарата в опухолевых клетках. Как и большинство алкилирующих веществ, хлорбутин проникает через клеточные мембраны путем пассивной диффузии. Установлено, что одним из продуктов его метаболизма является N-бис(дигидроксиэтил)фенилмасляная кислота. В качестве метаболитов препарата выделяются также монооксипроизводные и иприт фенилуксусной кислоты.

В организме препарат обнаруживается в течение 3 ч. Он по-разному сорбируется гомогенатами различных тканей и органов. В активно пролиферирующих клетках селезенки, семенников и опухоли у крыс концентрация реакционноспособных хлорэтиламинных групп обычно низка, а в органах, обладающих барьерными функциями (печень, почки), содержание их довольно высоко. В течение первых 15 мин в сыворотке крови обнаруживается 77,9 %, в гомогенатах печени — 10,5 % активного препарата, а через 30 мин в сыворотке крови содержание этих групп снижается до 25—30 %.

Имеются существенные отличия и в характере распределения хлорбутина в органах и тканях как по уровню препарата, так и по длительности его обнаружения. Как у здоровых, так и у опухолевых животных при внутрибрюшинном введении наибольшая концентрация препарата обнаруживается в сыворотке крови, наименьшая — в скелетных мышцах и селезенке. Обращает внимание низкое содержание препарата в ткани опухоли. Максимальная концентрация хлорбутина обнаруживается в органах в течение 1 ч, после чего его содержание в органах и тканях постепенно снижается. Препарат выделяется в очень незначительных количествах преимущественно с мочой на протяжении 12—16 ч, причем основная часть (до 8 %) элиминируется в течение первых 6 ч, хотя процент выводимого препарата невысок — всего 0,9—1,8 % (у опухолевых и здоровых крыс соответственно).

Важным представляется факт, что у животных с опухолями элиминируется лишь 50 % количества препарата, выделяемого здоровыми крысами. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что при наличии в организме опухоли степень связывания хлорбутина тканями повышается, а, возможно, сама опухолевая ткань в значительной мере связывает препарат.

Сходные данные получены в клинике. Основное количество алкилирующих групп препарата выводится у больных с мочой за 6 ч, а полностью элиминация их происходит за сутки, правда, в относительно бóльшем количестве (до 29 %).

Распределение в организме ^{3}H-хлорбутина в общих чертах сходно с таковым, определяемым с помощью γ-(4-нитробензил) пиридина (по алкилирующим группам), хотя имеются и некоторые различия. У крыс с саркомой Иошида (асцитная форма) максимальная радиоактивность в большинстве органов, кроме почек, обнаруживается через 1 ч после введения препарата. За сутки с мочой выводится несколько меньше препарата и его меченых метаболитов — до 60 % введенного количества.

Выявлены существенные различия в связывании меченого ^{3}H-хлорбутина чувствительной и устойчивой тканями саркомы Иошида. Как в первые 6 ч, так и через сутки уровень радиоактивной метки в ткани чувствительного варианта опухоли был в 1,5—2 раза выше, чем в ткани устойчивого варианта. Эта закономерность сохраняется и при анализе распределения радиоактивности, связанной с фракциями ДНК, РНК и белков.

Механизм действия. Механизм биологического действия хлорбутина в общем сходен с таковым других алкилирующих препаратов. Препарат поражает две основные жизненно важные системы опухолевой клетки — синтез ДНК и митохондриальный аппарат, т. е. нарушает энергетику клетки. При этом в бо́льшей мере повреждается митотическая активность в опухолевых клетках (снижение на 48—70 % к 6-м суткам до полного исчезновения к концу курса) и в меньшей мере — в кроветворной ткани: в клетках гранулоцитарного ряда — на 45 %, в лимфатических узлах — на 66, в селезенке — на 70 %, в эритроидных клетках — на 36 %.

Показания к применению. В связи с удобством применения для длительной терапии хлорбутин широко используется в онкологической практике для лечения лейкемических форм хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, лимфосаркомы, ретикулосаркомы, болезни Брилла — Симмерса и других видов лимфом. Объективного улучшения можно достичь также при раке яичников и саркоме Капоши. Продолжительность ремиссии иногда достигает 1 года.

Особенно хороший результат получали при лечении хронического лимфолейкоза. У этой категории больных удается достичь полной клинической ремиссии длительностью до 6 месяцев и более почти в половине случаев. Наряду с уменьшением размеров увеличениых лимфоузлов, печени и селезенки, снижением количества лимфоцитов у них отмечается увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов и улучшение показателей красной крови. Наиболее выраженный лечебный эффект был достигнут при болезни Брилла — Симмерса — гигантоклеточной фолликулярной лимфоме.

Лечебный эффект препарата при лимфогранулематозе выражен слабее, чем после применения других алкилирующих соединений, и развивается в более поздние сроки (через 2—3 недели) от начала химиотерапии. Однако угнетение кроветворения наблюдается реже и в меньшей степени, а восстановление картины крови наступает обычно в более короткие сроки. При лимфосаркоме и ретикулосаркоме ремиссии обычно короткие.

Способ применения и дозы. Хлорбутин принимают перорально в таблетках, содержащих по 2 и 5 мг препарата. Суточная доза 0,2—0,3 мг/кг (5—10 мг на больного). Максимальная разовая и суточная дозы препарата для взрослых 0,015 г (15 мг). Курс лечения обычно продолжается 3—6 недель. Общая курсовая доза хлорбутина составляет 0,3—0,6 г (300—600 мг). При снижении в результате лечения числа лимфоцитов крови до 20 — $25 \cdot 10^9$/л больного переводят на поддерживающую терапию, назначая по 2—5 мг препарата через день или 1—2 раза в неделю. При отсутствии эффекта в течение 3—4 недель хлорбутин отменяют и назначают химиотерапию другим препаратом.

Побочное действие. Хлорбутин в лечебных дозах переносится больными в основном хорошо. В процессе длительного лечения препаратом могут наблюдаться отсроченные умеренные гранулоцито- и тромбоцитопении, а также анемия. Тошнота и рвота наблюдаются редко. Иногда появляются боли в эпигастральной области, дерматиты, нарушения функции печени и менструального цикла у женщин.

Противопоказания. Хлорбутин не рекомендуется применять при тяжелых заболеваниях печени и почек, острых заболеваниях пищеварительного тракта, непосредственно после лечения другими цитостатиками и лучевой терапии, при выраженных лейко-, тромбоцитопениях и анемии, а также при беременности.

Форма выпуска и хранение. Хлорбутин выпускается в таблетках, содержащих по 0,002 и 0,005 г (2 и 5 мг) препарата. В упаковке 100

таблеток. Хлорбутин хранят в плотно закупоренных сосудах в сухом, прохладном, защищенном от света месте по списку В.

Rp.: Chlorbutini 0,002
D. t. d. № 100 in tabul.
S. По 2—3 таблетки в день после еды.

ЦИКЛОФОСФАН — CYCLOPHOSPHANUM

Синонимы: циклофосфамид, эндоксан, B-518-ASTA, Clafen, CTX, Cyclophosphamid, Cyclophosphamide, Cyclophosphamidum, Cyclophosphane, Cytofosfan, Cytophosphan, Cytoxan, Endoxan, Endoxana, Enduxam, Enduxan, Genoxal, Miltoxan, Mitoxan, NSC-26271, Procytox, Sendoxan.

$$\text{(циклическая структура: O, P(=O), N–H в шестичленном кольце; } P-N(CH_2CH_2-Cl)_2) \cdot H_2O$$

Циклофосфан

Циклофосфан является алкилирующим соединением из группы фосфорилированных хлорэтиламинов. Синтез таких соединений был предпринят с целью получения веществ с латентной активностью. Предполагалось, что при попадании в организм эти высокореактивные продукты под действием фосфатазы будут подвергаться ферментативному расщеплению по связи P—N. Учитывая, что в злокачественных опухолях по сравнению с нормальными клетками повышено содержание кислой фосфатазы, соединения такого типа должны активироваться в опухолевых клетках. В то же время считалось, что фосфорилирование хлорэтиламинов в результате образования амидной связи может привести не только к понижению основности атома азота, но и к уменьшению реакционной способности хлорэтильных групп, а следовательно, и к уменьшению токсичности. Полученные вещества действительно оказались малотоксичными, но обладали слабой антибластической активностью. Так был осуществлен синтез циклических фосфорилированных хлорэтиламинов, среди которых выделен 2-оксо-2ди(β-хлорэтил) аминотетрагидро-2, 1, 3-фосфоксазин, получивший название «циклофосфан».

Для этого препарата характерно наличие N-триметиленовой группы, а также двух хлорэтильных групп. Это белый кристаллический порошок без запаха, хорошо растворим в воде, спирте, хлороформе, бензоле, диоксане, труднорастворим в изотоническом растворе хлорида натрия, эфире и ацетоне.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. По биологическим свойствам и механизму действия циклофосфан значительно отличается от других производных хлорэтиламина. Это вызвано тем, что он представляет собой «транспортную» форму, которая приобретает биологическую активность в организме.

Препарат обладает невысокой токсичностью. Мыши более резистентны к циклофосфану, чем крысы. Наиболее чувствительны к препарату собаки.

Циклофосфан обладает высокой кумуляцией токсического действия; введение его в течение 4 сут по 0,25 LD_{50} приводит к более выраженной интоксикации, чем при однократном применении такой же суммарной дозы. При многократном ежедневном применении препарата в МПД в течение двух недель удается ввести немного больше препарата, чем при однократном, что также свидетельствует о слабой обратимости токсического действия.

Токсическое влияние однократной высокой дозы циклофосфана выражается в ухудшении общего состояния животных, снижении их массы, сонливости, вялости, появлении цистита, нарушении функции пищеварительного тракта, угнетении гемопоэза. У животных возникают конъюнктивиты, мелкие кровоизлияния, а иногда и некрозы на коже. Гибель животных от полулетальной дозы препарата наступает в течение трех недель.

Циклофосфан проявил себя как высокоактивный противоопухолевый препарат с широким спектром действия. Чувствительными к нему в эксперименте оказались перевивные, индуцированные и спонтанные опухоли различного генеза и морфологического строения: солидные опухоли эпителиального, соединительнотканного и лимфоидного происхождения, различные формы лейкозов. Препарат проявляет более высокий антибластический эффект при опухолях крыс: карциносаркому Уокера он тормозит на 93—99,7 %, саркому Йенсена — на 76—90,5, саркому 45 — на 72—99,7, альвеолярный слизистый рак печени РС-1 — на 74—90 %. Менее выраженная активность выявлена при карциноме Герена (89 %), аденокарциноме кишечника (74,2) и саркоме хомяков ХОП (73), саркоме М-1 (55), лимфосаркоме Плисса (36—41), остеогенной саркоме (65,8 %). Из опухолей мышей наилучший результат получен при саркоме 298 (97,7 %), саркоме Крокера (84), саркоме 37 (72,5), меланоме Клаудмана S-91 (78,8), аденокарциноме легкого (74,5), раке молочной железы МПП (77 %). Лимфосаркому ЛИО-1, рак преджелудка ОЖ-1 и меланому Гардинга — Пасси он ингибирует в среднем на 50—70 %. Еще более слабый эффект достигнут при опухоли Эрлиха — 26—47 %, гепатоме — 22—42 %. Менее чувствительны к циклофосфану асцитные формы перевивных опухолей.

Препарат оказывает и выраженное противолейкозное действие. Наиболее чувствительны к нему лейкоз NK/Ly, гемоцитобластоз LZ, хлоролейкемия Шея, лейкемия L-1210. Чувствительной оказалась также модель лимфогранулематоза у мышей линии 5IL/J, а также модель асцитной формы перевиваемого рака яичника человека. Выраженный терапевтический эффект отмечен при гетеротрансплантатах опухолей человека — миосаркомы HS-1 и плоскоклеточного рака кожи, перевитых крысам или хомякам. Резистентными к препарату оказались штаммы хондросаркомы и ангиосаркомы человека, а также первичные культуры внутримозговых опухолей человека.

Циклофосфан тормозит развитие постоперационных рецидивов и отдаленных метастазов перевивной саркомы ССК, хлоролейкемии крыс, карциносаркомы DS и спонтанного рака молочной железы мышей линии С3НА, оказывает выраженное антиметастатическое действие при карциноме Брауна — Пирс у кроликов, карциносаркоме Уокера крыс, причем в 40—50 % случаев отмечается полное излечение животных. Уменьшение частоты возникновения индуцированных метилхолантреном опухолей у мышей и увеличение продолжительности жизни животных наблюдается даже при двукратном введении циклофосфана в дозе 100 мг/кг.

Активность препарата зависит от способа и режима введения. В эксперименте показано, что внутривенный путь введения имеет преимущества перед пероральным, а наиболее эффективным признается

регионарное внутриартериальное введение. Торможение роста перевивных опухолей более выражено при однократном применении препарата в МПД.

Циклофосфан имеет высокий химиотерапевтический индекс, большую широту терапевтического действия и проявляет относительно слабую избирательность действия.

Антибластический эффект препарата сопровождается отчетливыми морфологическими признаками повреждения: угнетается митотическая активность опухолевой ткани, отмечается дискомплексация клеток, их резкий полиморфизм; возникает большое количество гигантских уродливых многоядерных клеток, патологические митозы, множественные очаги некроза. В клетках опухоли происходят выраженные дистрофические и дегенеративные изменения, приводящие их к гибели и лизису. При этом повышается активность лизосомальных ферментов, а также уровень цАМФ и цГМФ. В дальнейшем на месте гибели опухолевых элементов и вокруг зоны некроза происходит разрастание соединительной ткани. При этом значительно изменяется кровеносная сеть опухоли: сосуды расширяются, плотность капиллярного русла и дренажные свойства сосудистой стенки повышаются.

Циклофосфан, в отличие от других хлорэтиламинов, обладает менее выраженной лейкотоксичностью. Глубокие и стойкие изменения во всех ростках кроветворения крыс и мышей выявлены лишь при введении циклофосфана в токсических и субтоксических дозах. Общее количество лейкоцитов снижается более чем наполовину в первые 5 сут, а к 10-м — на 70—80 %. Наиболее чувствителен к препарату лимфопоэз (содержание лимфоцитов снижается параллельно числу лейкоцитов). При этом повышается интенсивность их ультрафиолетовой флуоресценции. Количество же гранулоцитов уменьшается незначительно с последующим относительным их увеличением. Несущественны сдвиги и со стороны тромбоцито- и эритропоэза. Восстановление гемопоэза происходит в течение 2—3 недель и завершается в течение месяца.

В костном мозге животных при этом увеличивается число незрелых клеток миелоидного ряда с повышенной базофилией цитоплазмы и уменьшается содержание элементов эритропоэза. Появляются крупные палочко- и сегментоядерные нейтрофилы с гиперсегментированными и гиперфрагментированными ядрами, а также многоядерные клетки. Начальные признаки восстановления миелопоэза в костном мозге отмечаются уже через неделю. Репаративные процессы сопровождаются возникновением очагов гемопоэза и стволовых гемопоэтических клеток в печени животных.

При ежедневном многократном введении препарата в массивных дозах развиваются глубокие лейко-, тромбоцитопении, анемия и аплазия костного мозга. Результаты цитохимических исследований элементов миелопоэза свидетельствуют о функциональной перестройке их цитоплазмы, что сопровождается увеличением содержания ШИК-положительных веществ, появлением суданофильных гранул, богатых пероксидазой, повышением активности кислой и щелочной фосфатаз.

Угнетение гемопоэза животных после введения препарата в МПД нестойкое, длится всего 3—5 сут, после чего наступает быстрая регенерация. Миелограмма нормализуется через 2 недели, хотя к этому сроку еще не происходит полной обратимости токсического действия препарата.

В эксперименте и клинике обнаружено снижение свертывающей и повышение фибринолитической активности крови. Действие препарата на пищеварительный тракт выражено в меньшей степени, чем у других хлорэтиламинов.

В токсической дозе, равной LD_{50}, циклофосфан вызывает у здоровых животных нарушения функций ряда органов и систем организма. Препарат обладает выраженной гепатотропностью. Известно, что печень характеризуется высокими уровнем и напряженностью процессов биосинтеза, некоторые из них по интенсивности не уступают процессам, протекающим в опухоли. Особенно чувствительна к препарату печень собак. У них значительно ухудшаются антитоксическая, белковообразовательная и поглотительно-выделительная функции печени. Эти изменения довольно стойкие. Препарат в токсических дозах приводит также к быстрому и продолжительному обеднению печеночных клеток гликогеном, что сочетается с развитием жировой дистрофии и некрозом. Заметно повышается сорбционная способность печени, тормозится прирост ее массы у растущих животных. В то же время он повышает уровень глюкозы в крови и усиливает адреналовую гипергликемию у собак.

Деструктивные и дистрофические изменения в печени с появлением серозного воспаления и очагов микронекроза возникают после применения препарата в МПД и сопровождаются обратимым угнетением активности ретикулоэндотелиальных клеток.

Токсическое действие препарата отражается на состоянии окислительно-восстановительных процессов: снижается активность альдолазы и пероксидазы крови, повышается активность аспартатаминотрансферазы. Активность аланинаминотрансферазы существенно не изменяется.

Хромато-масспектроскопическим методом показано, что значительное количество циклофосфана локализуется в митохондриях клеток печени, меньшее — в микросомальной фракции. Ультрамикроскопические изменения также более резко выражены в митохондриальном по сравнению с белоксинтезирующим аппаратом клеток печени.

Препарат оказывает токсическое действие на почки: изменяются их функция и водно-электролитный обмен, снижается диурез, возникают токсический нефроз, набухание стенок артериол и дегенерация эпителия канальцев. Появляются дизурия и гематурия.

Содержание общего белка сохраняется в норме либо понижается, однако изменяется состав сывороточных белков: уменьшается содержание альбуминов, увеличивается количество α-, β- и γ-глобулинов, снижается альбумино-глобулиновый коэффициент; отмечается также снижение сульфгидрильных, аминных и карбоксильных групп белков сыворотки крови.

Препарат приводит к изменениям в эндокринной системе: нарушается эстральный цикл, понижается функция щитовидной железы. Под влиянием циклофосфана происходит торможение накопления клеточных элементов в рыхлой соединительной ткани, снижаются число и активность перитонеальных макрофагов. Отмечается также снижение биоэлектрической активности головного мозга.

О повреждении циклофосфаном клеток свидетельствует повышение их сорбционной способности. В высоких дозах он приводит к инволюции тимуса, уменьшению числа лямфоидных элементов в селезенке и лимфоузлах, в результате чего угнетаются иммунные реакции организма.

Выявлены нарушения и в органах пищеварительного тракта, проявляющиеся в атрофических и дистрофических изменения слизистых желудка, тонкой и толстой кишок, воспалительной инфильтрации стромы и подслизистого слоя.

Общепризнано, что циклофосфан является препаратом с выраженным иммунодепрессивным действием. Он снижает фагоцитарную активность лейкоцитов, уменьшает бактерицидность крови, способность

лимфоцитов к бласттрансформации, повреждает разные популяции лимфоцитов, особенно В-системы.

Особенностью циклофосфана является низкая обратимость токсического действия, которое после применеиия препарата в МПД исчезает лишь через 26 сут, тогда как обратимость здоровых тканей равна нулю уже через сутки. Для препарата характерна высокая кумуляция токсичности.

Под влиянием циклофосфана в терапевтических дозах у здоровых животных возникают лишь умеренные обратнмые дегенеративно-дистрофические нзмеиения в печенн. В случае же успешной химиотерапии опухолевых животных отмечается даже тенденция к нормализации ее структуры и функции, хотя масса органа несколько уменьшается. Сдвиг в сторону иормализации происходит и по основным показателям энцефалограммы. Рост молодых крыс под влияннем малых доз циклофосфана ускоряется. Дыхание и кровообращение, а также фагоцитарная активность макрофагов не претерпевают существенных изменений.

Обратимые атрофические изменения обнаружены также в лимфоидных органах и пищеварительном тракте. В крови наблюдаются лейко- и тромбоцитопении. Показатели красной кровн под действнем циклофосфана даже несколько повышаются. Отмечается тенденция к угнетению мнелопоэза.

Фармакокинетика и метаболизм. Циклофосфан оказался неактивным in vitro и проявляет довольно высокую цитостатическую активность in vivo. С помощью γ-(4-нитробензил)-пирндина препарат in vitro не определяется. Биологическую активность препарат приобретает после попадания в организм. Об активации его в организме свидетельствует тот факт, что даже после часовой инкубации с циклофосфаном (в концентрации 10^{-3}) клеткн саркомы Йошида полностью сохраняют жизнеспособность прн трансплантации, так же как и клеткн асцитной формы опухоли Эрлиха после 4-часового контакта с препаратом. При инкубации препарата с асцитными клетками Эрлиха и клетками Hela цитотоксический эффект отсутствует. В условиях же организма дыхаиие клеток опухоли Эрлиха снижается на 50—60 %.

Ранее предполагалось, что активацня циклофосфана происходнт в опухолевой ткаин путем гидролитнческого расщепления под влиянием фосфатаз и фосфамидаз. Оказалось, что препарат актнвируетси главным образом в печени и легких. В последнее время показано, что этот процесс может происходить в крови, а также в воде после ее оксигенации. Установлено, что в оргаиизме активация циклофосфана происходит при энзиматическом окисленин в микросомах печени с участием микросомальных оксидаз.

Считается, что начальиая фаза превращения неактивной формы циклофосфана в активную состоит в раскрытии кольца, в котором электроотрицательный остаток фосфорной кнслоты соединен с положительно заряженным остатком дн-(β-хлорэтил)амина. Прн этом освобождается гидроксильная группа фосфорной кислоты, а при определенных физиологнческих условиях — и хлорэтиламинная группа. Первой ступенью активации является процесс окисления, так как in vitro препарат активируется в присутствии трифосфопиридиннуклеотида. При указанном виутриклеточиом окислительном процессе печени циклофосфан вначале превращается в 4-гндроксициклофосфан, переходящий в свою таутомерную форму — альдофосфамнд. Из последнего затем образуются акролеин и N-ди-(2-хлорэтил)диамид фосфорной кислоты. Эти соединения также проявляют высокую антибластическую активность. Тем не менее конечиымн продуктамн биотрансформацни циклофосфана, которые выделяются из организма с мочой, ока-

зались 4-кетоциклофосфан и 2-карбоксиэтиловый эфир ди(2-хлорэтил) диамидофосфорной кислоты.

Циклофосфан способен окисляться как химическим, так и ферментативным путем до акролеина и N-ди(2-хлорэтил)диамида фосфорной кислоты.

Таким образом, в процессе метаболизма циклофосфана образуется 5 различных по химической природе соединений. Три из них — 4-гидроциклофосфан, N-ди(2-хлорэтил) диамид фосфорной кислоты и альдофосфамид — обладают высокой противоопухолевой активностью в эксперименте, другие метаболиты (4-кетоциклофосфан и 2-карбоксиэтиловый эфир ди(2-хлорэтил) диамида фосфорной кислоты) неактивны.

Препарат способен к комплексообразованию, соединяясь с белками сыворотки крови, главным образом с альбуминами. При этом происходят трансформация и глобулинизация белков.

Активация циклофосфана в организме происходит довольно быстро. Уже через 15 мин после внутрибрюшинного введения циклофосфана животным отмечается максимальная концентрация его в сыворотке крови, которая сохраняется в течение 1 ч. Затем происходит постепенное снижение содержания препарата, и через 2 ч определяется лишь 50 % максимальной радиоактивности. Продолжительность циркуляции его в крови составляет около 6 ч. Через сутки препарат в крови не определяется. Выводится он почками, и через 1,5 ч в моче уже обнаруживаются различные продукты биотрансформации и активированный циклофосфан. Основная часть циклофосфана выделяется с мочой в течение 6—8 ч, а через сутки определяются лишь его следы.

После внутривенного введения препарат обнаруживается во всех органах и опухоли. Уже в первые минуты происходит неравномерное его распределение. Через 5 мин после внутривенного введения на фоне низкого содержания препарата в почках, селезенке и опухоли обнаруживается высокая его концентрация в легких, печени и крови.

После введения меченного тритием препарата более высокая радиоактивность определяется в опухолевой ткани по сравнению с нормальными. В то же время с помощью γ-4-нитробензилпиридина самая высокая концентрация его определяется в печени, почках, затем в легких, а самая низкая — в опухоли. Распределение препарата в тканях интактных и опухолевых животных происходит в общем одинаково, но у животных с опухолями концентрация препарата в органах обычно ниже, чем в интактных животных.

Механизм действия. В механизме антибластического действия циклофосфана ранее большое значение уделялось изменениям содержания дифосфопиридиннуклеотидов (ДПН) в опухолевой клетке. Обнаружено, что при снижении уровня ДПН в опухоли препарат в то же время не влияет на их содержание в печени и других органах.

Цитофотометрически обнаружено, что содержание ДПН в опухоли уменьшается лишь через 3—4 сут после введения циклофосфана, а отчетливые морфологические изменения в опухолевых клетках обнаруживаются уже в течение первых суток. Оказалось, что в опухолевой ткани под влиянием препарата прежде всего изменяется соотношение ДНК/РНК. Общее содержание НК возрастает в 2,5 раза за счет РНК, так как содержание ДНК заметно не изменяется. При этом ДНК опухолевых клеток деполимеризуется, изменяются ее вязкость и другие физико-химические параметры, при ультрацентрифугировании увеличивается количество низкомолекулярных частиц ДНК.

В клетках асцитной опухоли Эрлиха циклофосфан в дозе, начиная с 60 мг/кг, тормозит включение ^{3}H-тимидина. После введения препарата в дозе 120 мг/кг включение радиоактивной метки снижается на 70 %.

Ауторадиографически обнаружена задержка образования ДНК в пролиферирующих тканях — криптах двенадцатиперстной кишки и плоском эпителии языка. Уже через 8 ч на 50 % уменьшается включение радиоактивного фосфора во фракции ДНК опухоли и селезенки, при этом заметно снижается и активность дезоксирибонуклеазы.

Под влиянием циклофосфана происходят снижение митотического индекса и торможение синтеза ДНК, что приводит к увеличению средней продолжительности фаз S и G_2, он вызывает первичное и вторичное блокирование фазы G_2. Степень влияния препарата на клеточный цикл зависит от дозы. При этом удлинение периода G_2 вызывают дозы, не оказывающие влияния на интенсивность включения меченого тимидина и длительность S-фазы. Часть популяции при этом блокируется в фазе G_2. Циклофосфан способен нарушать клеточный цикл в фазе G_0, но только после вступления этих клеток в деление, что может приводить к блокированию в фазах S и G_2.

Изменении, вызванные циклофосфаном в клеточном цикле опухоли, довольно стабильны и сохраняются в течение длительного времени. Примечательно, что лучший эффект достигается при введении препарата в период, предшествующий максимальной митотической активности, т. е. когда большинство клеток находится в премитотической фазе перед выходом в митоз.

В механизме действия препарата важная роль отводится также альтерации структуры митохоидрий, приводящей к нарушению энергетики клетки. Это основано на том, что уже через несколько часов после воздействия препарата выявляются отчетливые ультрамикроскопические изменения в митохондриях опухолевых клеток. Они разбухают, кристы их дезорганизуются, разрушается внутренняя мембрана, происходит их распад на отдельные фрагменты. А это в свою очередь ведет к нарушению окислительного фосфорилирования и дыхания, что подтверждается при фазово-контрастных, биохимических и цитохимических исследованиях.

Таким образом, циклофосфан поражает две жизненно важные системы опухолевой клетки — молекулу ДНК и мембранный аппарат.

В реализации противоопухолевой активности препарата играет роль также реакционная способность тканевых SH групп, содержание которых в чувствительных опухолях снижается уже через 15—20 мин после введения циклофосфана.

Циклофосфан, как и другие алкилаты, оказывает цитогенетическое действие. Мутагенный эффект четко выявляется в клетках костного мозга при введении препарата в высоких дозах. Он выражается во множественных хромосомных аберрациях преимущественно хроматидного типа, что свидетельствует об избирательном повреждении клеток в фазе S или G_2. Максимум аберраций наблюдается через сутки после введения препарата. Хроматидный характер повреждений позволяет отнести циклофосфан к мутагенам «задержанного» типа.

Высказывается мнение, что в реализации антибластического эффекта определенную роль играет повышение иммуногенности опухолевых клеток, а также увеличение содержания нуклеотидов.

Показания к применению. Циклофосфан уже много лет успешно применяется в онкологической практике. Он обладает очень широким спектром антибластической активности, проявляя хороший лечебный эффект не только при ряде злокачественно протекающих системных заболеваниях крови и кроветворных органов, но также при многих видах солидных опухолей. Препарат используется прежде всего при лечении острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, неходжкинских злокачественных лимфом, миеломной болезни, эритремии. Хороший лечебный эффект

может быть достигнут также у больных раком молочной железы, раком яичников, раком легкого, семиномой яичка, опухолью Вильмса, саркомой мягких тканей, саркомой Юинга, костной ретикулосаркомой, нейробластомой и др. Частичная ремиссия может наступить у больных раком мочевого пузыря.

Достоинством циклофосфана является то, что он довольно мягко действует на кроветворение, не вызывает резких лейкопений и практически не угнетает тромбоцитопоэз, а также оказывает цитотоксическое действие почти во всех фазах митотического цикла. Это позволяет включать препарат во многие схемы полихимиотерапии онкологических больных.

При острых лейкозах циклофосфан дает хороший лечебный эффект не только у детей, но и у взрослых, однако самостоятельно в последнее время не применяется. Лучшие результаты с более длительными ремиссиями получают у ранее нелеченных больных.

Способ применения и дозы. В клинике циклофосфан применяется внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутриплеврально и перорально (в зависимости от показаний).

Внутривенно, внутримышечно или перорально препарат вводят ежедневно по 0,2 г (100—150 мг/м² или 3 мг/кг) либо по 0,4 г (200—350 мг/м² или 6 мг/кг) через день. Возможно применение препарата в высоких дозах — по 1 г (600—750 мг/м² или 15 мг/кг) внутривенно 1 раз в 5 дней. Иногда интервалы между введениями увеличивают до 2—3 недель, повышая при этом дозу циклофосфана до 2—3 г (1500—2000 мг/м² или 30—45 мг/кг). При всех режимах лечения суммарная доза препарата колеблется в пределах 6—12 г. В случае отсутствия объективного эффекта после приема больными 3—5 г циклофосфана препарат отменяют. Для длительного поддерживающего лечения удобнее принимать циклофосфан в таблетках. Более эффективным признается назначение больным препарата в высоких дозах.

Иногда режимы лечения циклофосфаном комбинируют — вначале назначают высокую, ударную дозу (по 2—3 г), а через 2 недели — по 1 г каждые 5 дней. При субъективном и объективном улучшении проводят курс поддерживающей терапии препаратом в таблетированной форме.

Побочное действие. В период лечения циклофосфаном, особенно при передозировке или повышенной чувствительности к нему больных, могут возникать нарушения со стороны пищеварительного тракта, различные другие проявления токсичности: потеря аппетита, тошнота и рвота, иногда — диарея, стоматиты, изредка — нарушения функции печени. Угнетение кроветворения проявляется в виде лейко-, реже тромбоцитопений и анемии. Лейкопении чаще бывают отсроченными.

У отдельных больных возникают головокружение, дизурические явления, геморрагический цистит, гиперпигментация, часто — алопеция, ломкость ногтей. Ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы наблюдается лишь у больных с отягощенным анамнезом и при введении очень больших доз препарата.

Возникающие побочные явления в основном обратимы и могут быть ослаблены или устранены при снижении дозы препарата или увеличении промежутков между его введениями.

Противопоказания. Циклофосфан не рекомендуется применять при выраженной лейкопении, анемии, тромбоцитопении, в терминальной стадии болезни, при тяжелых заболеваниях печени, почек, кахексии.

Форма выпуска и хранение. Циклофосфан для инъекций выпускают в виде стерильного порошка в герметически закрытых флаконах по 0,2 г (200 мг), для перорального применения — в таблетках, покры-

тых оболочкой, по 0,05 г (50 мг). В упаковке 50 таблеток. Хранят препарат в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 10 °C по списку А.

Rp.: Cyclophosphani 0,2
D. t. d. № 20 in ampull.
S. Для внутривенных или внутримышечных инъекций.

Rp.: Cyclophosphani 0,05
D. t. d. № 50 in tabull.
S. По 1 таблетке 2 раза в день после еды.

ЦИТАРАБИН — CYTARABINUM

Синонимы: цитозар, цитозин-арабинозид, Alexan, Arabinosyl Cytosine, Ara-C, Aracytidine, CA, CAR, C-Ara, Cytarabine, Cytosar, Cytosinarabinosid, Cytosine Arabinoside, Cytosine 1-β-D-Arabinofuranosyl, NSC-63878, Udicil.

Цитарабин относится к группе антиметаболитов. Он является синтетическим аналогом дезоксицитидина. По химическому строению отличается от известных нуклеозидов цитидина и дезоксицитидина тем, что углеводный фрагмент его молекулы представлен не рибозой или дезоксирибозой, а арабинозой, т. е. различия сводятся к стереоизомерной замене водородной и гидроксильной групп при С — 2-атоме в пентозной части молекулы. Наличие С — 2-гидроксила в молекуле арабинозилцитозина в цис-положении по отношению к цитозину обусловливает его устойчивость к фосфорилазам.Однако в организме под

Цитарабин

действием дезоксицитидинкиназ и дезоксицитидилаткиназ происходит превращение арабинозилцитозина в трифосфат (ара-ЦТФ).

Цитарабин представляет собой арабинозилцитозин-1-β-D-арабинофуранозилцитозин, по химической структуре это 4-амино-1-(β-D-арабинофуранозил)-1Н-пиримидин-2Он.

Это бесцветный кристаллический порошок, растворимый в воде и спирте, физиологических растворителях. Цитарабин неустойчив в водных растворах, поэтому растворы для инъекций следует готовить ex tempore. В кислой среде он превращается в урациларабинозид.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Среди антилейкозных препаратов цитарабин выделяется тем, что оказывает лечебный эффект при острых лейкозах.

Цитарабин является препаратом средней токсичности. В токсических дозах он приводит к развитию летального токсикоза. На 2—

3-е сутки у животных происходит резкое угнетение кроветворения, затем появляется диарея, и на 6—7-е сутки животные погибают. Цитарабин обладает сильным иммунодепрессивным действием, ингибируя фазу пролиферации лимфобластов.

Антилейкозное действие препарата выявлено на различных моделях лейкозов и в значительной мере зависит от дозы и режима его введения. Так, в дозе 30 мг/кг при ежедневном пятикратном введении он увеличивает продолжительность жизни мышей с подкожно перевитым лимфобластным лейкозом L-1210 на 114 %, а в дозе 20 мг/кг при том же режиме — всего на 50 %. После однократного введения препарата в дозе 180 мг/кг эффект повышается, продолжительность жизни увеличивается до 250—290 %. При этом асцит и бластные клетки в крови у животных не обнаруживаются. В случае внутримозговой перевивки лейкоза L-1210 мышам после курса химиотерапии препаратом продолжительность их жизни увеличивается в 3—5 раз, а лейкемические клетки в мозговой ткани не обнаруживаются.

Кроме лимфолейкоза L-1210 высокочувствительными к препарату оказались саркома Иошида и лимфома EL-4. Под влиянием препарата происходит ингибирование роста меланомы и рака толстой кишки (GW-39) человека, перевитых в защечные мешки хомяков. Цитотоксическое действие оказывает цитарабин и на культуру опухолевых клеток Hela-3, а также на суспензионную культуру лейкозных клеток L-5178. В то же время В-клеточная плазмоцитома МОПС-2 проявляет значительно большую резистентность к препарату. Т-лимфоциты оказались более чувствительными к цитарабину по сравнению с В-клетками, что связывают с меньшим внутриклеточным содержанием дезоксицитидина.

На моделях эритробластного лейкоза Граффи ингибирующего действия препарата не выявлено.

Наиболее характерным свойством цитарабина является угнетение кроветворения. При однократном его введении в токсических дозах и даже при многократном в терапевтических дозах отмечаются аплазия гемопоэтической ткани, лейко-, тромбоцитопении, а позднее и анемия. При этом значительно увеличивается содержание макробластов.

У интактных мышей цитарабин оказывает токсическое действие на миелоидные, эритроидные и лимфоидные клетки периферической крови и селезенки, костного мозга и тимуса, а также на полипотентные стволовые кроветворные клетки костного мозга и селезенки. В тимусе после практически полного исчезновения лимфоцитов лишь через 1—2 недели наблюдается частичное восстановление их содержания. В костном мозге обнаружены 2 волны кратковременного снижения числа лимфоцитов с постепенным их восстановлением. Число колониеобразующих клеток в костном мозге и селезенке уменьшается в 2 раза.

Цитарабин проявляет отчетливое иммунодепрессивное действие. При этом значительно снижается число антителообразующих клеток.

Препарат в субтоксических дозах вызывает изменения в слизистой кишечника. Большинство пролиферирующих крипт кишечника погибает, а регенерация выживших крипт происходит лишь через 7—10 сут. Обнаруживаются также ферментативные нарушения слизистой кишечника, в частности изменяется активность диаминооксидазы.

Цитарабин обладает тератогенным действием. В связи с тем, что препарат обезвреживается в печени, возможны нарушения некоторых ее функций (антитоксической, белковообразовательной, поглотительно-выделительной и др.).

Фармакокинетика и метаболизм. Цитарабин попадает в ткани организма очень быстро путем пассивной диффузии и столь же быстро

инактивируется до урациларабинозида (АраУ). Время полувыведения меченого ^3H-цитарабина из сыворотки крови мышей после внутрибрюшинного его введения в субтоксической дозе колеблется от 23 до 45 мин. Максимальный уровень препарата в крови определяется на 15-й минуте, а его метаболита арабинофуранозилурацила — через 1 ч после введения.

Препарат накапливается преимущественно в селезенке мышей и почках собак и обезьян. Высокий уровень метки длительное время поддерживается в печени. Незначительные его количества определяются в костном и головном мозге, тогда как метаболит арабинофуранозилурацил накапливается в почках и кишечнике. Примечательно, что преимущественное и длительное накопление радиоактивности обнаруживается в чувствительных к цитарабину опухолях. Выведение препарата из организма происходит быстрее, чем элиминация его метаболита. Особенно быстро выводится препарат у собак и обезьян (период полувыведения соответственно 30 и 6 мин). Экскреция метки с мочой происходит в течение суток и составляет при внутривенном введении 87—97 %, при подкожном — 71—86, а при внутримышечном — 79—81 %.

Несколько иначе происходит распределение меток 1-^{14}C и 2-^{14}C. В этих случаях радиоактивность равномерно распределяется по всем тканям организма. Из большинства тканей 2-^{14}C выделяется в течение 48 ч, тогда как метка 1-^{14}C в ряде тканей (слюнные железы, надпочечники, жировая ткань, сердечная мышца, органы пищеварительного тракта и опухолевые клетки L-1210) сохраняется в течение 2 сут.

У больных после внутривенного введения меченого препарата кривая выведения его из плазмы имеет двухфазный характер: начальная фаза с периодом полувыведения 12 мин и вторая — с периодом полувыведения 111 мин. Уже через сутки в моче обнаруживается до 80 % введенной радиоактивности, причем на долю цитарабина приходится лишь 8 %, а остальная радиоактивность — на долю АраУ.

В опухолевой и нормальных тканях цитарабин оказался устойчивым к действию фосфорилаз. В организме цитарабин (АраЦ) проходит фазу «летального синтеза» и под действием дезоксицитидин- и дезоксицитидилаткиназ превращается в моно-, ди- и трифосфаты (АраЦМФ, АраЦДФ и АраЦТФ). Трифосфат цитарабина является сильным конкурентным ингибитором ДНК-полимеразы в процессе ее репликации. Этим объясняется максимальная чувствительность клеток к цитарабину в S-фазе. Цитарабин не эффективен при опухолях с низкой активностью киназ, под действием которых происходит фосфорилирование препарата. Между активностью цитарабина и уровнем АраЦТФ в опухолевых клетках установлена прямая зависимость. Отмечено, что фосфорилирование цитарабина наиболее активно осуществляется в лимфобластах, лимфоцитах, миелобластах по сравнению с эритроцитами, гранулоцитами и тромбоцитами.

Существенных изменений в синтезе РНК и белков под влиянием цитарабина не происходит, в то же время синтез ДНК в опухолевых клетках заметно угнетается. Это приводит к возникновению синдрома несбалансированного роста — увеличению размеров клеток с потерей ими способности к дальнейшему делению. Гибель клеток наступает в последующих генерациях.

Цитарабин является специфическим ингибитором S-фазы митотического цикла. К нему наиболее чувствительны клетки в фазе синтеза, так как ферментом — мишенью для него является ДНК-полимераза. Оказалось, что малые концентрации препарата вызывают лишь временное блокирование синтеза ДНК в клетках в S-фазе и не препят-

ствуют выходу клеток из фазы G_1 в фазу S. Это приводит к накоплению значительной части клеточной популяции в фазе синтеза.

При воздействии препаратом в высоких концентрациях наступает быстрая гибель клеток в S-фазе и блок перехода их из фазы G_1 в фазу S. В этих условиях в клетках накапливается значительное количество АраЦТФ, который конкурирует с ЦТФ в ДНК- и РНК-полимеразных реакциях и замещает цитидиновые остатки в молекулах нуклеиновых кислот.

Включаясь в молекулы ДНК, АраЦМФ становится терминирующим нуклеотидом, препятствующим завершению репликаций ДНК. При этом оказалось, что репликативная ДНК-полимераза в 100 раз более чувствительна к ингибирующему действию АраЦТФ, чем репаративная.

Не исключено, что незначительные дефекты в структуре ДНК, вызванные включением АраЦМФ, устраняются репаративной ДНК-полимеразой. В случае высоких концентраций АраЦТФ устранение дефектов становится невозможным, а это приводит к появлению разрывов хромосом и гибели клеток. При высоких концентрациях цитарабина возможно также включение АраЦМФ в молекулы РНК.

В организме происходит чрезвычайно быстрая инактивация цитарабина путем дезаминирования под действием дезоксицитидилатдезаминазы, в результате чего он превращается в арабинозилурацил (АраУ), на долю которого приходится до 86—96 % общей радиоактивности мочи. Арабинозилурацил биологически неактивен.

Период полураспада цитарабина после внутривенного введения равен 10—15 мин. Столь быстрая инактивация препарата, естественно, затрудняет успешное его применение в клинике. С целью поддержания высокого уровня активной формы цитарабина в крови и опухоли в клинике его вводят путем длительной инфузии через небольшие промежутки времени.

Механизм действия. В организме цитарабин включается в состав ДНК и РНК клеток на уровне трифосфата. Оказалось, что в лимфоидной ткани, особенно в клетках лимфолейкоза, содержание киназ, ответственных за синтез фосфатов цитарабина, значительно выше, чем в клетках других органов. Кроме того, цитарабин является субстратом для цитидиндезаминазы, т. е. активность препарата зависит от количества и активности киназ, а также цитидиндезаминаз в клетке.

В механизме действия цитарабина важная роль принадлежит его мутагенному действию. Уже через 6—8 ч в меченных ^3H-тимидином клетках опухоли JB-1 препарат уменьшает число митозов. Эффект этот нестойкий, и через 12 ч количество митозов увеличивается, хотя во многих клетках отмечаются хромосомные аберрации. Позднее (через 20 ч) наблюдается повторное уменьшение числа митозов.

Ингибирование пролиферации лейкозных и опухолевых клеток обычно сопровождается увеличением их объема, так как препарат тормозит синтез ДНК, но не ингибирует синтез РНК и белка.

Показания к применению. Цитарабин рекомендуется применять главным образом при остром миелобластном лейкозе у взрослых. У детей цитарабин менее эффективен. Успех лечения в значительной мере зависит от режима применения препарата.

По заключению клиницистов, при длительной 120-часовой инфузии полные ремиссии достигаются в бо́льшем проценте случаев, чем при 48-часовой. Более выраженный эффект наблюдается при включении цитарабина в различные схемы полихимиотерапии.

Способ применения и дозы. Цитарабин применяется у больных внутривенно ежедневно в начальной суточной дозе 2 мг/кг. При хорошей переносимости препарата, отсутствии эффекта и токсических

явлений доза может быть повышена до 4 мг/кг в день. Лечение проводят до появления первых признаков токсичности.

Цитарабин вводят больным также в виде длительных внутривенных инфузий (продолжительностью 1 — 24 ч) в дозе от 0,5 до 3 мг/кг в сутки.

Побочное действие. Одиим из основных проявлений токсичности цитарабина является угнетение кроветворения, выражающееся в развитии лейко-, тромбоцитопений и анемии, мегалобластоза, геморрагий. При струйном и быстром введении препарата в высоких дозах могут возникать тошнота, рвота, диарея, анорексия, изъязвления слизистой оболочки полости рта.

У отдельных больных появляются лихорадка, обратимое слабое нарушение функции печени, реже — почек.

После интралюмбального введения цитарабина у детей возможно проявление нейротоксичности. Побочные проявления нередко отсроченные. При длительном лечении возникают флебиты.

Противопоказания. Лечение цитарабином не следует начинать у больных с уже имеющимися нарушениями гемопоэза вследствие ранее проводившихся лучевой и химиотерапии. Препарат не рекомендуется применять также при сопутствующих тяжелых заболеваниях печени и почек, при беременности.

Форма выпуска и хранение. Цитарабин выпускается в лиофилизированном виде во флаконах, содержащих по 0,1 или 0,5 г (100 или 500 мг) сухого кристаллического порошка в комплексе с растворителем (10 мл воды, содержащей 0,9 % бензилового спирта) в ампулах. Флаконы и ампулы следует хранить в прохладном, защищенном от света месте по списку А. Помутневшие растворы к применению непригодны.

Rp.: Cytarabini 0,1
D. t. d. N 10 in ampull.
S. Для инъекций.

ЦИТЕМБЕНА — CUTEMBENA

Синонимы: Cytoval, MBBA, Mebryl.

Цитембена — препарат, полученный на основе бромакриловой кислоты. Изготовлен в Чехословакии. По химическому строению принадлежит к группе алкилирующих соединений, от которых, однако,

$$CH_3O-C_6H_4-CO-\underset{\displaystyle Br}{C}=CH-COONa$$

Цитембена

отличается механизмом действия. Считают, что цитембена может проявлять в организме также свойства антиметаболитов.

На примере этого препарата впервые показана возможность применения в качестве противоопухолевого препарата производного бромакриловой кислоты. Цитембена представляет собой натриевую соль цис-β-4-метоксибензоил-β-бромакриловой кислоты. Это кристаллический порошок белого цвета, растворим в воде, спирте, практически нерастворим в эфире.

Цитембена как цитостатическое вещество выгодно отличается от ему подобных тем, что в его структуре имеется эффекторная группа, отсутствующая в других антибластических соединениях, а также хорошей растворимостью и малой токсичностью.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Токсичность цитембены в значительной мере зависит от вида животных и способа применения. При внутрибрюшинном, внутривенном и подкожном введении препарата мыши оказались более чувствительными, чем крысы.

Цитембена — препарат средней токсичности. В субтоксических дозах он хорошо переносится животными, оказывая лишь незначительное угнетающее действие на гемопоэз. В хронических опытах препарат при ежедневном применении в дозах 10, 20 и даже 50 мг/кг по основным гематологическим, биохимическим, гистопатологическим показателям, а также весовым коэффициентам органов животных не приводит к существенным изменениям в жизненно важных органах. Лишь в почках обнаружена гипертрофия почечных канальцев внутренней зоны коркового вещества, более выраженная после применения препарата в токсической дозе.

Цитембена в высоких дозах влияет на репродукцию и при ежедневном введении беременным крольчихам и крысам повышает процент резорбцированных плодов, хотя при этом не оказывает влияния на развитие зародышей. Изменений эстрального цикла у половозрелых и инфантильных животных не наблюдается. Его мутагенное действие на клетки костного мозга китайских хомячков выражено слабо, изредка возникают аберрации метафаз. Отклонения от нормального числа диплоидных хромосом возникают нечасто и без каких-либо существенных и необратимых морфофункциональных повреждений.

В оптимальных терапевтических дозах препарат не вызывает нарушений основных жизненно важных функций организма, в том числе кроветворения. Только в субтоксических дозах цитембена приводит к понижению кровяного давления. Препарат не оказывает повреждающего влияния на сердечно-сосудистую и вегетативную нервную системы, на координационную способность животных, не изменяет температуру тела, не проявляет антигистаминного и анальгезирующего действия. При поверхностной и инфильтративной анастезии 0,5—1 %-м раствором препарата обезболивающего эффекта не выявлено.

Противоопухолевая активность цитембены обнаружена в отношении широкого спектра перевивных опухолей животных. На большинстве моделей опухолей получен хороший антибластический эффект. Препарат тормозит рост саркомы 180 на 86 %, саркомы АК — на 90, аденокарциномы молочной железы НК — на 70, солидной карциномы Эрлиха — на 67, лимфосаркомы Гарднера — на 93—96 %, а также асцитной саркомы Иошида, асцитной гепатомы Зайделя, лимфолейкоза мышей Р-388, карциномы легких Льюиса, эпендимобластомы и др. При этом продолжительность жизни животных значительно увеличивается (иногда почти вдвое).

Одной их характерных особенностей препарата является отсутствие гематологической токсичности. Никаких существенных изменений со стороны белой и красной крови не отмечено, что позволяет применять препарат в сочетании с другими цитостатическими соединениями, обладающими лейкотоксичностью.

Фармакокинетика и метаболизм. Изучение фармакокинетики цитембены, меченной по углероду ^{14}C, показало, что препарат задерживается в организме в течение длительного времени в довольно высоких концентрациях, частично накапливаясь затем в пищеварительном тракте и выделяясь преимущественно с мочой и в меньшем количе-

стве — с калом. Радиоактивная метка в высоких концентрациях обнаруживается в почках, печени, легких, коже и селезенке. Период полураспада в плазме крови составляет более 13 ч. Накопление препарата в опухоли невелико (по уровню радиоактивности она занимает 4—6-е места). Высокая активность изотопа определяется также в матке и яичниках. В течение суток с мочой выделяется 10,4 % цитембены в неизмененной форме.

Полностью метаболические превращения препарата не изучены. Тем не менее уже идентифицировано несколько продуктов его биотрансформации: β-4-метоксиакриловая кислота, β-4-метоксибензоилпропионовая кислота и 4-метоксибензойная кислота. Основным продуктом биотрансформации является *п*-метоксибензойная кислота.

Механизм действия. Как соединение нового типа цитембена обладает и особым, необычным механизмом действия. Предполагается, что носителями биологической активности лактонов, входящих в состав цитембены, могут быть продукты их гидролиза в организме. Как аналог фолиевой кислоты, подобно метотрексату цитембена не нуждается в «летальном синтезе». Она является мощным ингибитором ключевого фермента цикла фолиевой кислоты — дигидрофолатредуктазы. Цитембена угнетает активность формилазы тетрагидрофолиевой кислоты, включаясь таким путем в биосинтез пуриновых предшественников нуклеиновых кислот. В концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ М препарат задерживает включение тимидина в ДНК клеток асцитной саркомы Иошида, тогда как включение уридина в РНК тормозится незначительно. Препарат оказывает ингибирующее действие на включение смеси меченых и некоторых отдельных аминокислот в белки опухолевых клеток. Особенно резко тормозится включение глютаминовой и глициновой кислот. Цитембена угнетает также процессы дыхания и фосфорилирования в клетках асцитной саркомы Иошида и гомогената печени, приводя при этом к понижению активности сукцинатдегидрогеназы.

Цитогенетические эффекты в опухолевых клетках под влиянием препарата в терапевтических дозах проявляются главным образом в хромосомных аберрациях хроматидного типа, изменении числа хромосом, иногда — в разрывах, фрагментации хромосом, появлении полиплоидных клеток.

Показания к применению. С клинической точки зрения препарат имеет значение для гинекологической практики. У больных цитембена применяется при неоперабельных формах злокачественных опухолей женской половой сферы: раке шейки и тела матки, наружных половых органов и яичников. Даже в запущенных случаях заболевания иногда удается получить хороший лечебный эффект. Обнаружена также эффективность цитембены при костных метастазах рака молочной железы, саркомах мягких тканей, а также при базалиомах. Преимущество препарата заключается в его малой токсичности, практическом отсутствии действия на гемопоэз, а также перекрестной устойчивости с алкилирующими веществами, что дает возможность применять его при опухолях, резистентных к другим цитостатикам.

Способ применения и дозы. Цитембену обычно вводят парентерально, в основном внутримышечно или внутривенно. Суточную дозу — 0,2 г (200 мг) — вводят ежедневно в течение 3 недель, после чего переходят на длительный поддерживающий курс лечения по 0,2 г (200 мг) 2—3 раза в неделю на протяжении 2—3 месяцев.

При хорошей переносимости препарата больными и отсутствии побочных проявлений суточную дозу цитембены можно увеличить до 400—800 мг. Если препарат в дозе 200 мг переносится плохо, инъекции можно производить через каждые 2 дня. Внутримышечно препарат вводят глубоко в ягодичную мышцу с добавлением к 4 мл изотоническо-

го раствора натрия хлорида 1 мл 1 %-го раствора новокаина. Используется также режим интенсивно-прерывистого лечения. Цитембена назначается в дозе 200—400 мг/м² ежедневно 5 дней подряд с повторением курсов через каждые 1,5 месяца. Курсовая доза, необходимая для достижения хорошего эффекта, составляет 10—20 г. При необходимости препарат можно вводить внутриполостно или применять в виде 5 %-й мази. Внутрибрюшинно или внутриплеврально вводят по 200—400 мг цитембены в 20—40 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Побочные явления. Цитембена отличается хорошей общей переносимостью, однако в период ее применения у больных могут возникать тошнота, рвота, потеря аппетита, угнетение общего состояния, преходящие нарушения функции почек, боли по ходу вен.

После введения препарата в высоких дозах у некоторых больных возможны повышение артериального давления, тахикардия, учащение дыхания, диарея, парестезии, аллергические проявления, коронарные нарушения, сопровождающиеся болью в груди и изменениями ЭКГ, нефротоксичность. Нарушения кроветворения незначительны.

Противопоказания. Препарат не рекомендуется применять в терминальной стадии заболевания, при сопутствующих нарушениях почечной функции, а также при беременности.

Форма выпуска и хранение. Цитембена выпускается во флаконах емкостью 10—20 мл, содержащих по 0,2 г (200 мг) или 0,4 г (400 мг) сухого вещества. В упаковке 10 флаконов Препарат хранят в прохладном, защищенном от света месте по списку А.

Rp.: Cytembeni 0,2
D. t. d. N 10 in ampull.
S. Для инъекций.

ЭМБИХИН — EMBICHINUM

Синонимы: дуамин, Antimit, Azotmustarda, Azotoperite, Azotoyperit, C-6866, Caryolysine, Chloraethamine, Chloraethazine, Chloramin, Chlorethazine, Chlorine, Chlormethine, DEMA, Dichloren, Dimitan, Duamin, Erasin, Erasol, HN_2, MBA, Mebichloramine, Mechlorethamine, Mitoxine, Mustard, Mustargen, Mustarnitrogen, Mustine, N-Iperit, Nitol, Nitrasin, Nitrogen Mustard, Nitrogranulogen, N-Lost, NM, NSC-762, Sinalost, SK-101, Stickstofflost, Stickstoffsenfgas, T-1024.

Эмбихин — первый препарат из группы хлорэтиламинов, разработанный одновременно американскими и советскими учеными и предложенный для лечения лимфогранулематоза и лимфолейкоза. Этот препарат стал родоначальником и основой развития нового научно обоснованного направления в онкологии — химиотерапии злокачественных опухолей и синтеза различных антибластических препаратов алкилирующего типа действия.

В первые годы развития лекарственного метода лечения злокачественных новообразований эмбихин был единственным противоопухолевым препаратом и широко применялся во всем мире для лечения онкологических больных. В СССР эмбихин производился промышленностью с 1949 по 1958 г., после чего в связи с высокой токсичностью был снят с производства и заменен новэмбихином. В США, ГДР и других странах эмбихин производится и применяется в онкологической практике до настоящего времени. Особенно широко он используется в различных схемах полихимиотерапии.

По химическому строению препарат является азотистым аналогом иприта, в котором атом серы заменен атомом азота. Он — типичный

представитель веществ алкилирующего типа действия. По структуре эмбихин представляет собой метил-ди (2-хлорэтил)-амин хлористоводородный:

$$CH_3-N\begin{matrix} \diagup CH_2CH_2Cl \\ \diagdown CH_2CH_2Cl. \end{matrix} \cdot HCl$$

Это белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и физиологическом растворе натрия хлорида, растворим в ацетоне, этаноле. Водные растворы препарата нестойкие, поэтому готовить их (на изотоническом растворе натрия хлорида) необходимо непосредственно перед введением больным.

Фармакологические свойства и противоопухолевое действие. Эмбихин — довольно токсическое соединение. Параметры его токсичности у различных животных довольно близки и находятся в пределах единиц миллиграммов (1,5—3 мг). В связи с малой широтой терапевтического действия и очень низким химиотерапевтическим индексом показатели максимально переносимых доз мало отличаются от токсических и еще меньше — от терапевтических.

В клинической картине интоксикации у животных преобладают симптомы поражения центральной и вегетативной нервной систем, проявляющиеся в перемежающихся тонических и клонических судорогах, возникновении параличей. При остром отравлении животные становятся возбудимыми, беспокойными, у них учащается дыхание, появляются тремор, мышечные подергивания, гиперсаливация, атаксия, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Поражение коры и подкорковых образований подтверждается возникновением патоморфологических изменений в головном мозге. Затем наступают вялость, адинамия, сменяющиеся судорогами, дыхание и сердцебиение ослабляются. Позднее возникают резкое угнетение кроветворения, значительные изменения и застой в пищеварительном тракте. При явлениях паралича и адинамии животные погибают.

В субтоксических и минимальных летальных дозах эмбихин оказывает выраженный холинэргический эффект, проявляющийся в усиленной саливации, миозе, дефекации, бронхорее и брадикардии. Предполагается, что это действие связано с образованием в организме четвертичного этилениммониевого производного, близкого по структуре к ацетилхолину. Угнетение дыхания и кровообращения заметно лишь при применении токсических доз препарата. В эксперименте он проявляет иммунодепрессивое действие.

Одним из важных биологических эффектов эмбихина является его угнетающее действие на активно пролиферирующие ткани. Наиболее резкие и стойкие токсические изменения отмечаются со стороны кроветворения. В первые 2 сут после введения препарата кроликам в субтоксической дозе наблюдается компенсаторный лейкоцитоз в основном за счет увеличения числа сегментоядерных форм. Затем происходит прогрессирующее снижение общего количества белых кровяных телец с резкими нейтро- и лимфоцитопениями. В клетках крови выявляются следующие морфологические нарушения: ядра клеток разбухают, слабо прокрашиваются основными красками, появляются молодые формы гранулоцитов—промиелоциты и миелоциты с бледно окрашенной цитоплазмой и бесформенными, бесструктурными ядрами. В гранулоцитах значительно выражена токсическая зернистость, в лимфоцитах — резкая базофилия цитоплазмы. Наряду с этим отмечается гипо- или аплазия костного мозга и лимфоидной ткани в селезенке, тонком кишечнике и лимфатических узлах. Степень апла-

зии кроветворной ткани и лейкопении находятся в прямой зависимости от дозы препарата. Красная кровь существенно не изменяется, содержание эритроцитов и гемоглобина находится в пределах физиологических колебаний.

Одним из характерных токсических проявлений препарата являются нарушения со стороны пищеварительного тракта, проявляющиеся в виде поносов, рвот и тошнот. Признается, что эти симптомы возникают вследствие не прямого действия препарата на рвотный центр, а рефлекторного повышения его возбудимости. Морфологически поражение кишечника сводится к некротическим изменениям эпителия. В высоких летальных дозах эти изменения выявляются как в криптах, так и в ворсинках, которые оголяются, уплощаются и в дальнейшем покрываются недифференцированным эпителием. В субтоксических дозах поражается преимущественно эпителий крипт, где наблюдаются кариорексис и прекращение митотической активности. Наиболее выраженные изменения под влиянием эмбихина происходят в двенадцатиперстной кишке, затем в тонком кишечнике и наименее выраженные— в толстом кишечнике. Слизистая желудка существенно не изменяется даже при введении препарата в токсических дозах. В высоких дозах эмбихин может вызывать нарушение сперматогенеза. При попадании на кожу и слизистые оболочки животных препарат вызывает раздражение и нарывное действие, а при попадании под кожу возникает некроз ткани.

Антибластическое действие эмбихина выявлено прежде всего на злокачественных опухолях лимфоидного происхождения, так как препарат проявил в эксперименте отчетливое лимфотропное действие. Он ингибирует рост перевивной лимфомы у мышей и вызывает регрессию некоторых из этих опухолей, тормозит рост саркомы 180 и приводит к быстрому рассасыванию лимфосаркомы мышей, хотя опухоль быстро рецидивирует. Высокий процент излечения наблюдается при лимфолейкемии кур и перевивной лимфатической лейкемии мышей. В связи с низкой избирательностью действия препарата наряду с торможением развития опухолевого процесса отмечается выраженная атрофия лимфоидной ткани в вилочковой железе, селезенке и всех лимфатических узлах. Из опухолей нелимфоидного происхождения эмбихин проявляет тормозящее действие лишь при наиболее чуствительных к алкилирующим препаратам новообразованиях: карциносаркоме Уокера (90 %) и саркоме Иенсена (78,7 %). Саркому М-1 крыс препарат тормозит на 41,4 %, аденокарциному кишечника В-1 — на 40,8, лимфосаркому Плисса — на 33,8, аденокарциному легких мышей — на 58,6 %. Такие солидные опухоли, как остеогенная саркома и слизистый рак печени РС-1 крыс, эмбихин тормозит на 21—25 %. Слабый антибластический эффект (в пределах 13—30 % торможения роста опухоли) получен также при меланоме Гардинга — Пасси, меланоме S-91, раке преджелудка ОЖ-5, саркоме 37, гепатоме, раке молочной железы мышей, саркоме 298 и др. При карциноме Эрлиха, саркоме 45 и МТХ, карциноме Брауна — Пирс, перевивных карциномах молочной железы мышей, индуцированных раке кожи и саркоме крыс, а также саркоме хомяков ХОП эффекта получено не было.

Хотя в условиях in vivo эмбихин не проявил достаточно высокой антибластической активности при солидных опухолях, тем не менее in vitro его цитотоксическое действие выражено довольно отчетливо. Наряду с торможением развития ряда биологических объектов и нарушением их митотической активности эмбихин приводит к появлению патологических митозов, разрушению хроматиновой структуры ядра, дегенеративным изменениям в цитоплазме, нарушению взаимосвязи эпителия и стромы.

Исследование ткани бронхогенной карциномы больных, взятой при бронхоскопии или биопсии пораженных лимфатических узлов, свидетельствует о глубоких дистрофических и дегенеративных изменениях в клетках опухолей. Наряду с появлением больших по размеру многоядерных клеток и клеток с многодольчатыми ядрами наблюдаются фрагментация и распад ядерного материала. Цитоплазма резко базофильна, нередко приобретает пенистый вид, строма отечна. Курсовое применение препарата в оптимальной терапевтической дозе не вызывает у животных существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности артериального давления, не нарушает функций печени и почек. Из побочных явлений отмечается умеренное угнетение кроветворения, в частности, возникают лейко- и тромбоцитопении, слабая нерезко выраженная гипоплазия костного мозга, а у собак — нарушения функции пищеварительного тракта, проявляющиеся в усилении периодических движений и сократительной способности желудка в виде тошнот и рвот, потери аппетита, иногда преходящей диареи.

Уже после нескольких инъекций эмбихина в терапевтической дозе в лимфоидной ткани селезенки и лимфоузлов отмечается гибель отдельных лимфоцидов при явлениях кариорексиса и фагоцитоза остатков клеток ретикулярными и соединительнотканными элементами реакционных центров. Иногда у животных возникают неврологические симптомы, сопровождающиеся слабыми реактивными изменениями клеток мозжечка и нервных клеток вегетативных узлов. В коре головного мозга изменений не обнаружено.

Хотя в печени существенных морфологических изменений не выявлено, к концу курса химиотерапии у животных, получавших высокие курсовые дозы препарата, отмечается уменьшение содержания гликогена, а иногда — и жировая дистрофия. Общее содержание белка сыворотки крови нередко уменьшается, изменяется соотношение белковых фракций в сторону повышения количества альбуминов, снижения уровня глобулинов и увеличения альбуминово-глобулинового коэффициента. У гепатэктомированных животных эмбихин угнетает процессы регенерации печени. Под влиянием препарата ускоряется высвобождение из печени меченого альбумина, что связывают с повреждением ретикуло-эндотелиальной системы.

Эмбихин нарушает также окислительно-восстановительные и энергетические процессы в организме. После курсового его применения угнетается активность карбоангидразы в крови на 46 % и в органах — на 70—89, а также каталазы в крови — на 44 %.

Фармакокинетика и метаболизм. В опытах in vitro установлено, что под влиянием ферментов печени ^{14}С-эмбихин образует 2 продукта метаболизма: формальдегид и ацетальдегид. Ацетальдегид обнаруживается через 2 ч в незначительном количестве (5—7 % общей радиоактивности). Предполагается, что при биотрансформации препарата происходит его детоксикация с образованием 8 метаболитов неустановленной природы.

Эмбихин циркулирует в крови очень короткое время. После внутривенного введения мышам меченного по этилу ^{14}С-препарата около 80% радиоактивности исчезает из тока крови в течение 2 мин. Остаточная радиоактивность постепенно уменьшается до исходного уровня, сохраняясь в крови еще до 2 недель.

После внутрибрюшинного применения меченого эмбихина в объеме 0,5—1,0 мл раствор полностью рассасывается в течение 10—20 мин. В плазме крови содержание ^{14}С-эмбихина на протяжении 5 мин достигает того же уровня, что и после внутривенного введения. Затем содержание радиоактивного изотопа постепенно снижается, и он исчезает

из плазмы в течение того же двухнедельного срока. В других тканях накопление изотопа происходит более медленно.

При определении времени циркуляции в крови крыс и кроликов внутривенно введенного эмбихина с помощью γ-(4-нитробензил)-пиридина обнаружено, что препарат находится в крови в течение 10 мин. Как и другие алкилирующие вещества, он связывается с альбуминами сыворотки крови. В связи с быстрой биотрансформацией препарат в неизмененном виде с мочой не выделяется.

Механизм действия. В реализации биологических эффектов эмбихина, в том числе антибластического, важная роль принадлежит продуктам его биотрансформации в организме. В водных растворах, как и в организме, препараты этой группы легко диссоциируют с образованием алкильных группировок. В результате происходит циклизация хлорэтильных групп с образованием катиона этиленимммония, содержащего четырехвалентный азот. Этот циклический катион обладает большим сродством к различным функциональным группам важнейших биологических соединений: амино- и сульфгидрильным группам аминокислот и структурному белку мышц миозину, к имидазольной группе гистидина, к α-амино и α-карбоксильным группам аминокислот и пептидов, к аминогруппам лизина, ко многим соединениям, содержащим органический фосфор. Высокая реакционная способность катиона этиленимммония и возможность его взаимодействия с важными функциональными группами компонентов клетки, выявленные in vitro, были подтверждены и в условиях in vivo. Установлена способность хлорэтиламинов, и в частности эмбихина, инактивировать многие ферменты. Весьма чувствительной оказалась группа ферментов, участвующих в переносе фосфора—гексокиназа, креатин и пируватфосфокиназа, а также дезаминаза адениловой кислоты, ацетилхолинэстераза, холиноксидаза и др.

Биологическое действие эмбихина связано с непосредственной атакой ДНК. Нуклеофильная атака N_7 остатков гуанина в ДНК лабилизирует гликозидную связь, что может вызвать «выпадение» остатков гуанина из цепей ДНК и мутации.

Наиболее важно то, что эмбихин, как и другие алкилирующие вещества, приводит к нарушению обмена ядерных нуклеопротеидов со значительным изменением их физико-химических констант в результате деградации ДНК, а также к снижению скорости обновления и образования в ней фосфора. Изменение обмена ядерных нуклеопротеидов в свою очередь ведет к нарушению физиологических функций ядер клеток.

Особенно ценными представляются данные об избирательном цитотоксическом действии эмбихина. Наиболее выраженный цитотоксический эффект обнаружен на моделях клеточных популяций с высоким пролиферативным пулом. Так, у мышей с лейкемией L-5178 лейкемические лимфобластомы в логарифмической стадии роста оказались в 2,6 раза более чувствительными к препарату, чем в стационарной стадии. Эти различия касаются не только пролиферативной, но и транспортной активности препарата, зависящей от плотности клеточного состава.

Высокая чувствительность интенсивно пролиферирующих тканей к этому препарату неспецифична в отношении опухолевых клеток, так как повреждениям подвергаются и активно пролиферирующие нормальные ткани (кроветворная, слизистая пищеварительного тракта).

Влияние эмбихина на высокопролиферирующие ткани выражается в угнетении митотической активности, морфологических изменениях хромосом делящихся клеток (фрагментации, слипании, образовании мостиков в анафазе) и нарушении обмена веществ в клетке. К препа-

рату наиболее чувствительны клетки, только что завершившие митоз. Эмбихин обычно вызывает гибель клеток на границе G_1—S и в первой половине S-фазы. Более резистентны клетки, находящиеся в поздней S и G_2-фазах. Клетки, вступившие в митоз до воздействия эмбихином, завершают его. Эти индуцируемые эмбихином клеточные повреждения приводят в большинстве случаев к их гибели. В части клеток (нормальных или опухолевых) происходит репаративная репликация, при которой алкилированные основания удаляются из ДНК. Эти фракции клоногенных клеток в дальнейшем способны репопулировать опухоль.

Подавляя клеточное деление, эмбихин вызывает в клетках хромосомные аберрации подобно индуцированным рентгеновским облучением. Взаимодействуя с ДНК, он приводит к полной инактивации ее трансформирующей способности. Механизм инактивации ДНК заключается в алкилировании азота в седьмом положении молекулы гуанина. Образующиеся при этом перекрестные связи и меж- и внутримолекулярные сшивки ДНК — ДНК и ДНК — белок в макромолекулах препятствуют редупликации и транскрипции ДНК, изменяют ее матричные свойства с последующим блоком митоза, несбалансированным ростом и гибелью клеток.

Доказано, что эмбихин может связываться с сывороточным альбумином человека, хотя константа ассоциации его невелика. При длительном контакте препарата с белком обратимое взаимодействие переходит в необратимое. При этом интересно, что при взаимодействии эмбихина с альбумином происходит усиление цитотоксического действия препарата в культуре опухолевой ткани. Высказывается точка зрения, что ведущим и наиболее чувствительным звеном в первичном механизме цитостатического действия эмбихина является нарушение связи ДНК — белок в хроматине ядра клетки.

Показания к применению. В клинической практике эмбихин проявляет лечебный эффект при лимфогранулематозе, хроническом миелолейкозе, злокачественных неходжкинских лимфомах, мелкоклеточном раке легкого, эритремии, грибовидном микозе. В процессе лечения у больных улучшается общее состояние, нормализуется температура, уменьшаются размеры печени, селезенки и увеличенных лимфатических узлов, снижается содержание лейкоцитов, СОЭ, регрессируют рентгенологические изменения, исчезают тягостные симптомы.

Важное значение приобрел препарат в одной из лучших современных схем комбинированной химиотерапии лимфогранулематоза —схеме МОРР: эмбихин (мустарген), винкристин (онковин), натулан (прокарбазин) и преднизолон.

У больных с различными типами неходжкинских лимфом после лечения эмбихином можно достигнуть эффекта более чем в 50 % случаев.

Способ применения и дозы. Эмбихин вводят больным внутривенно. По интенсивной методике его назначают ежедневно в течение 4 дней в суточной дозе 0,1 мг/кг (по 5—8 мг на больного в зависимости от массы тела) либо вводят однократно в дозе 0,4 мг/кг. Более мягкой является дробно-протяженная методика. Инъекции препарата производят через день 3 раза в неделю в дозе 5—6 мг на взрослого. Общая курсовая доза составляет 40—120 мг в зависимости от переносимости препарата, его эффективности и степени угнетения кроветворения. При наличии специфического выпота в серозных полостях эмбихин можно вводить внутриполостно (по 0,2 мг/кг в 10—50 мл физиологического раствора). Раствор препарата для инъекций следует готовить ex tempore.

Побочные явления. Среди побочных явлений на первый план выступают изменения кроветворения в виде лейко- и тромбоцитопений,

а иногда и анемии, а также нарушения функции пищеварительного тракта, проявляющиеся в потере аппетита, тошноте, рвоте, диспепсии. Реже у больных возникают головные боли, головокружение, слабость, сонливость.

Лейкопеническое действие эмбихина обычно наиболее выражено через 2—3 недели, после чего происходит постепенное его восстановление. При передозировке препарата возможно значительное угнетение гемопоэза вплоть до развития гипо- и даже аплазии костного мозга. Отсроченность реакции со стороны кроветворных органов диктует необходимость регулярного контроля картины крови в период лечения и в течение 2—3 недель после его окончания.

Побочные проявления особенно выражены при проведении интенсивного режима лечения и значительно слабее проявляются в случае использования дробных доз препарата в протяженном режиме. После повторных многократных введений препарата у больных могут возникнуть флебиты, дерматиты, а при попадании во время инъекции под кожу — инфильтраты и даже некроз тканей.

В Советском Союзе эмбихин снят с производства, однако за рубежом он широко используется в различных схемах полихимиотерапии онкологических больных.

Противопоказания. Не рекомендуется применять эмбихин у больных в терминальной стадии заболевания, при выраженных анемии, лейкопении и тромбоцитопении, а также в случае тяжелых поражений печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Форма выпуска и хранения. Эмбихин выпускается в виде сухого порошка в стерильных ампулах емкостью 10 мл, содержащих по 0,01 г (10 мг) препарата. В упаковке 10 ампул. Хранить его следует в защищенном от света, прохладном месте по списку А.

Rp.: Embichini 0,01
D. t. d. № 10 in ampull.
S. Для внутривенных инъекций.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Острый лимфобластиый лейкоз	Адриамицин, аспарагиназа, виикристии, доксорубицин, карминомицин, меркаптопурии, метотрексат, рубомицин, спиробромин, циклофосфан
Острый миелобластный лейкоз	Адриамицин, винкристин, миелобромол, меркаптопурин, рубомицин, спиробромин, фопурин, цитарабнн
Хронический лимфолейкоз	Бруиеомицин, дегранол, дипин, допан, лофенал, новэмбихин, пафенцил, тиодипии, тиофосфамид, фентирин, фотрин, хлорбутин, циклофосфан
Хронический миелолейкоз	Аспарагиназа, винбластин, гексафосфамид, гидроксимочевина, дегранол, допан, меркаптопурин, миелобромол, миелосан, митолактол, новэмбихин, рубомицин, тиодипин, тиофосфамид, фопурин, эмбихин
Эритремия	Дегранол, имифос, миелобромол, миелосаи, митолактол, новэмбихин, фотрин, циклофосфан, эмбихин
Лимфогранулематоз	Адриамицин, блеомицетин, блеомицин, бруиеомицин, винбластин, винкристии, дегранол, доксорубицин, допан, карминомицин, лофенал, натулан, нитрозометилмочевина, новэмбихин, пафенцил, платидиам, розевин, фентирин, хлорбутин, циклофосфан, эмбихин
Лимфосаркома	Аспарагиназа, винбластин, винкристин, дегранол, доксорубицин, допан, карминомицин, лофенал, нитрозометилмочевина, иовэмбихин, пафенцил, розевин, рубомицин, сарколизин, тиофосфамид, хлорбутин, циклофосфан, цитарабин
Ретикулосаркома	Адриамицин, аспарагиназа, брунеомицин, дипин, допан, карминомицин, лофенал, оливомицин, пафенцил, проспидин, розевин, рубомицин, сарколизин, тиофосфамид, фотрин, циклофосфан, цитарабин, хлорбутин
Другие неходжкииские лимфомы	Адриамицин, блеомнцетин, блеомицин, брунеомицин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина, дактиномицин, дегранол, допан, карминомицин, лофеиал, меркап-

	топурин, метотрексат, митолактол, пафенцил, платидиам, спиробромин, фентирин, хлорбутин, циклофосфан, цитарабин, эмбихин
Миеломная болезнь	Дегранол, пафенцил, розевин, сарколизин, циклофосфан
Рак кожи	Блеомицетин, блеомицин, доксорубицин, колхамин
Мелаиома кожи	Винкристин, гидроксимочевина, дактиномицин, зитазониум, нитрозометилмочевина, оливомицин, платин, сарколизин
Ретикулез кожи	Проспидин, спиробромин, фопурин
Грибовидный микоз	Дегранол, новэмбихин, проспидин, фопурин, фотрин, эмбихин
Саркома мягких тканей	Адриамицин, винбластнн, винкристин, дактиномицин, доксорубицин, карминомицин, метотрексат, оливомицин, платидиам, циклофосфан, цитембена
Липосаркома	Гидроксимочевина
Синовиальная саркома	Адриамиции, карминомицин
Лейомиосаркома	Адриамицин, карминомицин
Ангиоэндотелиома	Сарколизнн, циклофосфан
Ангиогенная саркома	Адриамицин, винбластин, карминомицин, оливомицин, проспидин, сарколизин, фопурии, фотрин, циклофосфан, хлорбутин
Остеогенная саркома	Адриамицин, доксорубицин, метотрексат, платидиам, сарколизин
Саркома Юинга	Адриамицин винкристин, дактиномицин, доксорубиции, рубомицин, сарколизин, циклофосфан
Ретикулосаркома кости	Адриамицин, дактиномицин, доксорубицин, рубомицин, сарколизин, циклофосфан
Опухоли области головы и шеи	Адриамицин, блеомицетин, блеомицин, гндроксимочевина, метотрексат, платидиам, платин, сарколизин, циклофосфан
Опухоли челюстно-лицевой области	Блеомицетин, блеомицин, метотрексат, митолактол
Опухоли слюнных желез	Адриамицин, блеомицетин, блеомиции, платидиам, рубомицин, фторурацил, хлорбутин, циклофосфан
Рак языка	Блеомицетин, блеомицин, проспидин
Опухоли ЛОР-органов	Блеомицин, дипин, митолактол, оливомицин, платидиам, проспидин, спиробромин, фторбензотэф
Тонзиллярные опухоли	Оливомицин, проспидин, циклофосфан
Рак щитовидной железы	Адриамицин, дийодбензотэф, доксорубицин
Опухоли головного мозга	Брунеомицин, метотрексат, митрамицин, нитрозометилмочевина, фторафур, тиофосфамид
Рак легкого	Адриамицин, бензотэф, блеомицин, гидроксимочевина, дактиномицин, дегранол, доксорубицин, метотрексат, митолактол, иитрозометилмочевина, платиднам, циклофосфан, эмбицин
Эндотелиома плевры	Бензотэф, циклофосфан

Рак молочной железы	Адриамицин, бензотэф, винбластин, винкристин, дийодбензотэф, доксорубицин, зитазониум, карминомицин, метотрексат, митолактол, платидиам, тиофосфамид, пролотестон, фторафур, фторурацил, циклофосфан, цитембена
Рак пищевода	Бензотэф, блеомицетин, блеомицин, колхамин, сарколизин, фторафур
Рак желудка	Бензотэф, фторафур, фторурацил
Рак ободочной кишки	Бензотэф, гидроксимочевина, фторафур, фторурацил
Рак прямой кишки	Фторафур, фторурацил
Рак поджелудочной железы	Фторафур, фторурацил
Рак печени	Адриамицин, сарколизин
Мезотелиома брюшины	Бензотэф, тиофосфамид
Гипернефроидный рак почки	Гидроксимочевина, дипин, тиодипин, фторбензотэф
Рак мочевого пузыря	Адриамицин, гидроксимочевина, дегранол, дибунол, дипин, дийодбензотэф, доксорубицин, метотрексат, платидиам, тиофосфамид, циклофосфан
Рак полового члена	Блеомицетин, блеомицин, платидиам
Рак предстательной железы	Адриамицин, депостат, платидиам, фосфэстрол, хлортрианизен, эстрадурин
Семинома яичка	Митрамицин, оливомицин, платин, сарколизин, циклофосфан, хлорбутин
Тератобластома яичка	Блеомицетин, блеомицин, митрамицин, оливомицин, платин, хлорбутин, циклофосфан
Хорионэпителиома яичка	Оливомицин, митрамицин
Эмбриональный рак яичка	Адриамицин, блеомицетин, блеомицин, винбластин, дактиномицин, метотрексат, митрамицин, оливомицин, платидиам, платин
Рак яичников	Адриамицин, бензотэф, доксорубицин, лофенал, метотрексат, платидиам, платин, сарколизин, тиофосфамид, фотрин, хлорбутин, циклофосфан, цитембена
Рак шейки матки	Адриамицин, блеомицетин, лофенал, метотрексат, митолактол, платидиам, циклофосфан, цитембена
Рак тела матки	Депостат, зитазониум, платидиам, цитембена
Саркома матки	Лофенал, карминомицин
Хорионэпителиома матки	Адриамицин, блеомицин, винбластин, дактиномицин, карминомицин, меркаптопурин, метотрексат, оливомицин, платидиам, розевин, рубомицин, хлорбутин, циклофосфан
Рак вульвы и влагалища	Блеомицетин, блеомицин, лофенал, цитембена
Кортикостерома	Хлодитан
Нефробластома (опухоль Вильмса)	Адриамицин, брунеомицин, винкристин, дактиномицин, доксорубицин, карминомицин, рубомицин, циклофосфан

Нейробластома	Адриамицин, брунеомицин, винбластин, винкристин, карминомицин, платидиам, рубомицин, циклофосфан
Рабдомиосаркома	Адриамицин, винкристин, дактиномицин, метотрексат, рубомицин, циклофосфан
Ретинобластома	Проспидин, тиофосфамид, фопурин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей / Материалы Всесоюз. совещ.— Черноголовка, 1980.— Т. 1/2.

Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей / Материалы II Всесоюз. совещ. (Свердловск, 1982).— Черноголовка, 1982.— 269 с.

Балицкий К. П., Векслер И. Г. Реактивность организма и химиотерапия опухолей.— Киев: Наук. думка, 1975.— 253 с.

Белогородский В. В., Мюллер Н. Р. Комплексы платины в химиотерапии опухолей // Вопр. онкологии.—1975.—21, № 8.— С. 95—105.

Белоусова А. К. Биохимические подходы к химиотерапии опухолей.— Л.: Медицина, 1965.— 395 с.

Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний.— М.: Медицина, 1984.— 303 с.

Блохина Н. Г., Гарибджанян Б. Т., Лидак М. Ю., Сыркин А. Б. Противоопухолевый препарат фторафур.— М.: Медицина, 1981.— 135 с.

Борвендег Я., Медвецки М. Тамоксифен // Бюл. информ. по лекарств. терапии опухолей.— 1979.— 5, № 4.— С. 77—103.

Борвендег И. Фармакологические и субклеточные эффекты тамоксифена.— Отчет ЕГИТ № 4219.— Будапешт.— 1986.— 11 с.

Булкина З. П. Противоопухолевые препараты.— Киев: Наук. думка , 1978.— 167 с.

Булкина З. П., Милиневская В. А., Никитина Н. И. Информационное письмо по противоопухолевым препаратам.— Киев, 1982.— 64 с.

Булкина З. П., Балюк Н. В., Милиневская В. А., Жук Р. А. Онкологу.— Информ. письмо № 1.— Киев.— 1987.— 68 с. Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов / Под ред. Е. Д. Гольдберга.— Томск: Изд-во Том. ун-та, 1969—1978.— Т. 1—9.

Гарин А. М. Современные тенденции развития клинической химиотерапии опухолей // Вопр. онкологии.— 1983.— 29, № 1.— С. 93—98.

Гарин А. М., Алиев Д. А. Лечение диссеминированных форм злокачественных новообразований.— Баку: Азернешр, 1988.— 255 с.

Гарин А. М., Переводчикова Н. И. Проблемы современной химиотерапии опухолей // Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 2.— С. 55—65.

Гарин А. М., Сыркин А. Б., Бычков М. Б. и др. Противоопухолевая химиотерапия : Справочник / Под ред. Н. И. Переводчиковой.— М.: Медицина, 1986.— 204 с.

Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Противоопухолевые антибиотики. — М.: Медицина, 1987.— 175 с.

Гейл Е., Кандлифф Е., Рейнолдс П. и др. Молекулярные основы действия антибиотиков / Под ред. Г. Ф. Гаузе.— М.: Мир, 1975.— 500 с.

Гёргени Ф., Петерне Ж. Клиническое применение препарата Зитазониум. — Отчет ЕГИТ № 4038.— Будапешт.— 1986.— 7 с.

Гершанович М. Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей.— М. : Медицина, 1982.— 223 с.

Гершанович М. Л., Пайкин М. Д. Симптоматическое лечение больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях.— М.: Медицина, 1980.— 200 с.

Гнатышак А. И. Общая клиническая онкология.— Львов: Вища шк., 1988.— 239 с.

Гнатышак А. И., Билынский Б. Т., Савран В. Р. Индивидуализация медикаментозного лечения онкологических больных.— Киев: Здоров'я, 1985.— 153 с.

Гольдберг Е. Д., Новицкий В. В. Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда и система крови.— Томск: Изд-во Том. ун-та, 1986.— 237 с.

Гольденберг Ю. М. Влияние дибунола на свертывающую и фибринолитическую активность плазмы, эритроцитов и тромбоцитов // Физиол. журн.— 1980.— 26, № 5.— С. 695—699.

Горбачева Л. Б., Горьков В. А., Чернов В. А., Шиятая О. К. Химиотерапия злокачественных новообразований.— М., 1982.— 319 с.— (Итоги науки и техники. Сер. Онкология / ВИНИТИ; Т. 12).

Горбунова В. А. Производные платины в клинической химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии.— 1982.— 28, № 5.— С. 38—43.

Горбунова В. А., Мороз Л. В. Результаты клинического изучения цисдиамминодихлорплатины // Вестн. АМН СССР.— 1981.— № 7.— С. 72—76.

Горьков В. А., Дисветова В. В., Евсеенко Л. С., Матвеева С. А. О биологической активности бутилокситолуола // Вопр. питания.— 1970.— № 4.— С. 65—72.

Дегтерев И. А., Бузуков А. А., Попов К. Н. и др. О механизме начальной стадии биотрансформации ионола // Хим.-фармац. журн.— 1986.— № 7.— С. 784—787.

Дегтерев И. А., Заиков Г. Е. Ионол. Распределение в организме, метаболизм и биологическое действие. II. Биологическое действие ионола: (Обзор) // Там же.— 1985.— № 10.— С. 1160—1168.

Дробник Я. Биологическая активность комплексных соединений платины. Комплекс цис-диамминодихлорплатины // Бюл. информации по лекарств. терапии опухолей.— 1982.— 8, № 3/4.— С. 93—135.

Дурнов Л. А. Опухоли у детей.— Л.: Медицина, 1985.— 120 с.

Зедгенидзе Г. А., Бровцын В. К., Романова Л. Ф. и др. Нейтронно-активационный анализ в фармакокинетике цисдихлордиамминоплатины // Мед. радиология.— 1980.— 25, № 9.— С. 3—9.

Зидермане А. А. Фторпиримидины в химиотерапии опухолей.— Рига: Зинатне, 1982.— 174 с.

Зитазониум.— Будапешт.— 1981.— 31 с.

Иванов В. Б., Чельцов П. А., Щелоков Р. Н. Подавление роста комплексами платины (II) в зависимости от их строения // Докл. АН УССР.— 1976.— 229, № 2.— С. 484—487.

Имифос.— Рига: Зинатне, 1968.— 213 с.

Кавецкий Р. Е. Взаимодействие организма и опухоли.— Киев: Наук. думка, 1977 — 236 с.

Кивман Г. Я., Рудзит Э. А., Яковлев В. П. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов.— М.: Медицина, 1982.— 255 с.

Клиническая онкология / Под ред. Н. Н. Блохина, Б. Е. Петерсона.— 2-е изд., доп. и перераб.— М.: Медицина, 1979.— Т. 1—2.

Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство / Под ред. В. И. Чиссова.— М.: Медицина, 1989.— 560 с.

Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей/ Под ред. Л. А. Барана, В. Л. Ганула.— Киев: Здоров'я, 1979.— 191 с.

Комиссаренко В. П., Резников А. Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез.— Киев: Здоров'я, 1972.— 374 с.

Коновалова Н. П. Кинетика развития и химиотерапия экспериментальных опухолей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— Черноголовка, 1976.— 37 с.

Корольчук В. П. Химиотерапия злокачественных опухолей мочеполовой системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1981.— 39 с.

Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей.— М.: Медгиз, 1962.— 464 с.

Ларионов Л. Ф., Папоян С. А. Химиотерапия злокачественных опухолей.— Ереван: Айастан, 1976.— 638 с.

Лекарственные и диагностические средства, применяемые в онкологической практике / Под ред. В. А. Чернова.— М.: Медицина, 1982.— 213 с.

Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний / Под ред. Н. Н. Блохина, Ш. Экхардта.— М.: Медицина, 1976.— 391 с.

Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 Т.— М.: Медицина, 1985.— Т. 2.— С. 425—475.

Миелосан.— М.: Медгиз, 1960.— 106 с. — (Химия и медицина. Вып. 13). Онкология / Под ред. Н. Н. Трапезникова и Ш. Экхардта.— М.: Медицина, 1981.— 478 с.

Палка И., Явор Т. Применение антиэстрогенного соединения в качестве вспомогательного средства при цитостатическом лечении рака грудной железы с метастазами // Отчет ЕГИТ № 3582.— Будапешт, 1984.— 21 с.

Пелевина И. И., Афанасьев Г. Г., Готлиб В. Я. Клеточные факторы реакции опухолей на облучение и химиотерапевтические воздействия.— М.: Наука, 1978.— 304 с.

Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний : Состояние, проблемы, перспективы // Информ. бюл.— 1988.— № 6.— С. 3—7.

Переводчикова Н. И., Гарин А. М. Основные этапы развития клинической химиотерапии опухолей в СССР // Вопр. онкологии.— 1982.— 28, № 5.— С. 31—38.

Петерсон Б. Е. Онкология.— М.: Медицина, 1980.— 448 с.

Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот — ингибиторы нуклеинового обмена.— М., 1984.— 244 с.— (Итоги науки и техники. Сер. Биоорган. химия / ВИНИТИ; Т. 1).

Преснов М. А., Коновалова А. Л., Корольчук В. П. Комплексные соединения платины в химиотерапии злокачественных опухолей // Вестн. АМН СССР.— 1979.— № 2.— С. 68—70.

Проспидин — новое противоопухолевое средство / Под ред. В. А. Чернова.— М., 1973.— 236 с.— (Сб. тр. Всесоюз. н.-и. хим.-фармац. ин-та; Вып. 3).

Противоопухолевые антибиотики оливомицин, брунеомицин, рубомицин и их применение в клинике / Под ред. Г. Ф. Гаузе.— М.: Медицина, 1971.— 332 с.

Противоопухолевые препараты : Сб. научн. тр. Всесоюз. н.-и. хим.-фармац. ин-та / Под ред. В. А. Чернова, Т. С. Сафонова.— М.: ВНИХФИ, 1984.— 192 с.

Противоопухолевый препарат бензотэф.— Киев: Вища шк., 1973.— 174 с.

Проценко Л. Д., Булкина З. П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов : Справочник.— Киев: Наук. думка, 1985.— 267 с.

Росс У. Биологические алкилирующие вещества.— М.: Медицина, 1964.— 260 с.

Самел И., Хинди И. Изменение эндокринных параметров у больных раком грудных желез, леченных зитазониумом // Отчет ЕГИТ № 3426.— Будапешт, 1983.— 18 с.

Сингин А. С., Сафонова Т. С. Изучение фармакокинетики алкилирующих противоопухолевых препаратов с применением меченых соединений // Хим.-фармац. журн.— 1979.— № 3.— С. 10—21.

Слинчак С. М. Онкология.— Киев: Вища шк., 1981.— 382 с.

Слинчак С. М., Миляновский А. И., Клименко И. А. и др. Онкология.— Киев: Вища шк., 1989.— 399 с.

Современные возможности клинической химиотерапии злокачественных новообразований: Материалы IV Всесоюз. конф. (5—7 июня 1984 г.).— Вильнюс, 1984.— 248 с.

Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А. Фармакокинетика.— М.: Медицина, 1980.— 423 с.

Спиробромин — новый противоопухолевый препарат / Под ред. В. А. Чернова, Е. Д. Гольдберга.— Томск: Изд-во Том. ун-та, 1984.— 117 с.

Справочник по онкологии / Под ред. И. П. Дедкова и др.— Киев: Здоров'я: 1980.— 327 с.

Сыркин А. Б. Предклиническая токсикология противоопухолевых препаратов / Химиотерапия злокачественных опухолей.— М.: Медицина, 1977.— С. 169—189.

ТиоТЭФА.— Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1961.— 178 с.

Трапезников Н. Н. Основные принципы и методы лечения опухолей костей / Лечение опухолей костей.— М.: Медицина, 1973.— С. 92—132.

Трещалин И. Д. Сравнительная характеристика *цис*-дихлордиаминоплатины и ее отечественного аналога / Синтез и механизм действия ФАВ.— Одесса, Б. и.— 1976.— С. 256—258.

Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов (Сб. тр. Всесоюз. н.-и. хим.-фармац. ин-та; Вып. 7).— М., 1978.— 168 с.

Фторафур — новый советский противораковый препарат.— Рига, 1972.— 64 с.

Химиотерапия злокачественных опухолей / Под.ред.Н.Н. Блохина.— М.: Медицина, 1977.— 320 с.

Химиотерапия злокачественных новообразований / Под общ. ред. А. И. Шнирельмана.— М., 1982.— 318 с. (Итоги науки и техники. Сер. Онкология / ВИНИТИ; Т. 12).

Химиотерапия злокачественных новообразований.— Баку: Азернешр., 1983.— 200 с.

Химиотерапия солидных опухолей: Докл. ком. экспертов ВОЗ.— Женева, 1979.— 127 с.

Хинди И., Самел И. Отчет о клиническом и лабораторном изучении тамоксифена // Бюл. информ. по лекарств. терапии опухолей.—1979.— 5, № 5.— С. 107—120.

Хинди Й. Самел И., Экхардт Ш. Клинические и лабораторные исследования зитазониума // Отчет ЕГИТ № 3430.— Будапешт,1981.— 21 с.
Хомченовский Е. И. Экспериментальная химиотерапия лейкозов.— М.: Медицина, 1980.— 240 с.
Циклофосфан.— Рига: Зинатне, 1965.— 267 с.
Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии.— Киев: Здоров'я, 1980.— 235 с.
Шеллеи К., Экхардт Ш., Немет Л. Лекарственное лечение опухолевых заболеваний.— Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1975.— 413 с.
Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.Фторафур.— Рига: Зинатне, 1983.— Вып. 12.— 227 с.
Эмануэль Н. М., Корман Д. Б., Островская Л. А. и др. Нитрозоалкил мочевины — новый класс противоопухолевых препаратов.— М.: Наука, 1978.— 295 с.
Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства.— М.: Медицина, 1983.— 272 с.
Adjuvant Therapies of Cancer / Ed. by G. Mathe, G. Bonadonna, S. Salmon.— Berlin etc.: Springer verl., 1982.— 356 p.
Allgemeine tumorchemotherapie / Ed. by S. Tannenberger.— Berlin: Akad. Verl. — 1980. — 341 s. — (Experimentalle und Klinische Tumorchemotherapie; Bd. 1).
Al-Sarrat M., Fletcher H., James S. W. et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma // Cancer Treatm. Rep.— 1982.— **66**, N 1.— P. 31—35.
Anthracyclines in cancer Chemotherapy: Symposium on doxorubicin (Adriablastina) and related drugs in anticancer chemotherapy (Moscow, March, 30—31, 1981).— Milan; Moscow.— 1982.— 476 p.
Anuerson T. Chemotherapy of metastatic bladdes carcinoma / Principles of Cancer Treat.— N. Y., 1982.— P. 565—570.
Belt R. J., Himmelstein K. J., Patton T. F. et al. Pharmacokinetics of non-proteinbound platinum species following administration of cis Dichlorodiammineplatinum // Cancer Treat. Rep.— 1979.— **63**.— P. 1515.
Boesen E., Davis W. Cytotoxic drags in the treatment of cancer.— London; Arhold, 1969.— 208 p.
Brunner K. W., Nagel G. A. Internistische Krebstherapie-2-te neubearb. Berlin, Heidelberg.— New York: Springer verl., 1979.— 565 S.
Burchenal J. H. A clinical overview of dichlorodiamminoplatinum // — Biochimie.— 1978.— **60**, N 9.— P. 915—923.
Cancer Chemo-and Immunopharmacology. I. Chemopharmacology / Ed. by G. Mathe GFM. etal.— Berlin etc.: Springer verl., 1980.—315 p.
Carter S. K., Bakowski M. T., Hellman K. Plants alkaloids // Chemotherapy of Cancer.— Basel: Karger, 1977.— P. 59—62.
Carter S. K., Livingston R. B. The Chemotherapy of head and neck cancer // Principles of Cancer Treatment.— N. Y. : Carter, 1982.— P. 644—651.
Chemotherapy in lung / Ed. by M. J. Straus et al.— Lung Cancer.— N. Y., 1983.— P. 261—283.
Chemotherapia oncologica / Red. V. Černy, Z. Mechl. — Rijen, 1984.— 208 p.
Chemotherapia oncologica / V. Černi, Z. Mechl.— Bratislava; Brno, 1982.— 115 p.
Chuka O., Sygar J., Palyi I., Sofai-Relle S. The mode of action of Vinca Alkalois // Oncology.— 1980.— 37, N 1.— P. 83—87.

Clark E. R., Jordan V. C. Relevance of metabolic activation for the antihormone activity of tamoxifen / Cancer Treat. Rep.— 1979.— 663. — P. 1152.

Cone L. A., Romanoff N. E., Helm N. A. Tamoxifen in the management of metastatic cancer of the breast. // J. Med.— 1979.— **131.**— P. 258.

Crooke S. T. Antitumor Antibiotics / Cancer Chemotherapy // Amsterdam : Oxford: Excerpta Medica.— 1980. —P. 84—9?.

Dibromodulcitol / Ed. by S. Eckhardt.— Budapest: National Institute of Oncology.— 1982.— 286 p.

Eagan R. T., Flemming T. R., Frytak S. et al. A role of cis-dichlorodiammine platinum (II) in squamous cell lung cancer // Cancer Treat. Rep.— 1980.— **64,** N 1.— P. 87—93.

Frei E. The clinical use of actinomycin // Cancer Chem. Rep.— 1974, **58,**— N 1.— P. 49—54.

Goldstein R. S., Mayor G. H. The nephrotoxicity of cis-platin // Life Sci.— 1983.— **32,** N 7.— P. 685—690.

Gormley P. E., Bull J. M., Le Roy A. F., Cysyk R. Kinetics of cis-dichlorodiamminoplatinum // Clin. Pharmacol. Therapie.— 1979.— **25.**— P. 351.

Hernandez L. A. La Quimioterapia de las enfermedades malignas.— Habana: Cient.-Tech., 1976.— 399 p.

Hrushesky W., Slavik M., Muggia F. Summary of result with *L*-asparaginase therapy // Proc. Amer. Ass. Cancer Res.— 1976.— **17.**— P. 311.

Jaffe N., Knapp J., Chuang V. P. et al. Osteosarcoma: intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diamminedichloroplatinum (II) — / (CDP) // Cancer.— 1983.— **51,** N 3.— P. 402—407.

Molecular Aspects of Anticancer Drug Action / Ed. by S. Neidle, M. Warming.— London: Macmillan Press, 1983.— 404 p.

Needles B., Yogoda M., Sog-ani P., Granbstald H. Intravenous cisplatin for superficial bladder tumors // Cancer.— 1982.— **50,** N 9.— P. 1722—1723.

New Anticancer Drugs / Ed. by S. K. Carter, Y. Sakurai.— Berlin etc.: Springer verl., 1980 (RRCR; Vol. 70).

New Drags in Cancer Chemotherapy / Ed. by S. K. Karter et al.— Berlin etc.: Springer verl., 1981.— 336 p.— (Recent Results in Cancer Research; Vol. 76).

Nicholson R. J., Daniel C. P., Gaskell S. J. et al. Pharmacokinetic aspects of Tamoxifen action // Cancer Treat. Rep.— 1979.— **63.**— P. 1151.

Ogawa M., Taguchi T. Upper gastrointestinal trast / Cancer Chemotherapy.— Amsterdam: Karger, 1983.— P. 326—328.

Ozols R. F., Young R. C. The management of advanced ovarian cancer / Principles of Cancer Treatment.— N. Y.: Carger, 1982.— P. 482—493.

Peckham M. J. The treatment of metastatic germ-cell testicular cancers with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP).— Britich. J. Cancer.— 1983.— **47.**— P. 613.

Pesando J. M., Come S. E., Stare J. et al. Cis-diamminedicloroplatinum (II) therapy for advanced ovarian cancer //Cancer Treat. Repots.— 1980.— **64,** N 10/11.— P. 1147—1148.

Powles T. J. Adjuvant therapy in breast cancer / Breast cancer management.— London: Coombes, 1981.— 289 p.

Rosenberg B. Clinical aspects of platinum anticancer drugs // Metal Ions Biol. Syst.— 1980.— **11.**— P. 127—196.

Rozenzweig M. Cisplatin / Cancer Chemotherapy.— Amsterdam; Oxford; Excepta Medica, 1980.— P. 107—117.

Rubens R. D. Breast Cancer // Cancer Chemotherapy / Ed. by H. M. Pinedo.— Ibid.— P. 351—379.

Schefer S. D., Middleton R., Reich J., Trenkel E. P. Cis-platinum induction chemotherapy in the multi-modality initial treatment of the head and neck // — Cancer.— 1983.— **51**, N 12.— P. 2168—2174.

Smith I. E. Chemotherapy of advanced breast cancer // Breast cancer management.— London. —1981.— P. 189—203.

Soloway M. S. Cis-diamminedichloroplatinum (II) in localy advanced and metastatic urothelial cancer.— Cisplatin.— Basel, 1980.— P. 131—140.

Spezielle Tumorchemotherapie / Ed. by S. Tannenberger.— Berlin: Akad. verl., 1980.— 355 S. — (Exp. und Klin. Tumorchemotherapie; Bd. 2).

Stewartt J. F., Tattersall M. H. N., Woods R. L., Fox R. M. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced ovarian carcinoma // Med. J. Austral.— 1979.— **1**, N 1.— P. 548—550.

Sutow W. W., Garcia F., Starling K. A. et al. L-asparaginase therapy in children with advanced leukemia // Cancer.— 1971.— 28.— P. 819—824.

Tattersall M. H., Lander H., Barin B., Stocks A. E. Cis-platinum treatment of metastatic adrenal carcinoma // Med. J. Austral.— 1980.— **1**, N 9.— P. 419—421.

Vogl S. E., Pagano M., Kaplan B. H. et al. Cis-platin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer // Cancer.— 1983.— **51**, N 11.— P. 2024—2030.

Von Hoff D. D., Kuh N. J., Harris G. New anticancer drugs / Cancer chemotherapy.— Amsterdam; Oxford: Excerpta Medica, 1980.— P. 118—133.

УКАЗАТЕЛЬ РУССКИХ НАЗВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ И ИХ СИНОНИМОВ

УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ И ИХ СИНОНИМОВ

* Звездочкой обозначены названия препаратов, употребляемые в СССР.

СПРАВОЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Булкина Зинаида Павловна

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

СПРАВОЧНИК

2-е издание,
переработанное и дополненное

Оформление художника *В. Т. Самсонов*
Художественный редактор *А. В. Косяк*
Технический редактор *Т. С. Березяк*
Корректоры *Л. В. Малюта, З. А. Ерохина*

ИБ № 11331

Сдано в набор 24.07.90. Подп. в печ. 22.01.91. Формат 84×108/32. Бум. тип. № 1. Лит. гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 15,96. Усл. кр.-отт. 15,96. Физ. печ. л. 9,5. Уч.-изд. л. 26,33. Тираж 5000 экз. Заказ № 291. Цена 5 р.

Издательство «Наукова думка». 252601 Киев 4, ул. Репина, 3.

Отпечатано с матриц книжной фабрики им. М. В. Фрунзе, 310057 Харьков 57, ул. Донец-Захаржевского, 6/8 в Киевской книжной типографии научной книги. 252004, Киев 4, ул. Репина, 4. Зак. 1-136.

З.П. Булкина

Противоопухолевые препараты

справочник

